



HAL
open science

Rôle de la Protéine S-100B pour l'évaluation précoce du pronostic neurologique dans la phase aiguë après arrêt cardiaque

Philippe Nguyen

► To cite this version:

Philippe Nguyen. Rôle de la Protéine S-100B pour l'évaluation précoce du pronostic neurologique dans la phase aiguë après arrêt cardiaque. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02494396

HAL Id: dumas-02494396

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02494396v1>

Submitted on 8 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 311

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Rôle de la Protéine S-100B pour l'évaluation précoce du pronostic
neurologique dans la phase aiguë après arrêt cardiaque

Présentée et soutenue publiquement
le 14 décembre 2018

Par

Philippe NGUYEN

Né le 21 octobre 1989 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Nicolas Deye, PH

Jury :

M. Le Professeur Alexandre Mebazaa, PU-PH Président

M. Le Professeur Étienne Gayat, PU-PH

M. Le Professeur Matthieu Legrand, PU-PH

M. Le Professeur Benoît Plaud, PU-PH

REMERCIEMENTS

Au Professeur Alexandre MEBAZAA, pour son implication envers ses internes, sa gentillesse et son humour dans la transmission de son savoir. Pour ses enseignements si clairs et logiques qui font aimer la physiologie et rendent la médecine simple à comprendre. Pour avoir accepté de présider le Jury de cette thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Professeur Etienne GAYAT, pour ses enseignements au bloc et en dehors, pour son écoute, sa gentillesse et l'aide qu'il m'a apportée en de nombreuses circonstances. Pour l'expertise qu'il a apportée à ce travail. Pour avoir accepté d'être membre du Jury de cette thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Au Professeur Matthieu LEGRAND, pour ses enseignements, pour sa bienveillance et sa disponibilité. Pour la patience avec laquelle il m'a évalué lors de mon premier oral d'internat, pour m'avoir transmis un peu de son savoir et convaincu d'avoir choisi la plus belle spécialité. Pour avoir accepté d'être membre du Jury de cette thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude.

Au Professeur Benoît PLAUD, pour son investissement sans faille pour les étudiants, pour sa gentillesse et sa bienveillance, pour le partage de ses connaissances à l'hôpital et en dehors. Pour avoir accepté d'être membre du Jury de cette thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma grande admiration.

Au Docteur Nicolas DEYE, pour tout ce que nous a coûté ce travail. Pour ces journées entières à compléter, corriger, modifier et analyser notre tableur Excel. Pour ces soirées de travail chez lui ou à l'hôpital. Pour sa gentillesse, sa rigueur et sa bienveillance. Pour la fierté de pouvoir le considérer comme un mentor. Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de mon amitié et de mon profond respect.

Au Docteur Minh NGUYEN, mon Papa, qui m'a transmis l'amour de la médecine.

A ma Maman, pour son soutien sans faille et sans qui je ne serais pas.

A mon frère, mon meilleur ami.

A Joséphine, pour tout.

A mes amis de toujours, qui se reconnaîtront et sur qui je sais pouvoir compter aveuglément.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	4
ABREVIATIONS	6
RESUME	7
INTRODUCTION.....	8
1. PRONOSTIC APRES ARRET CARDIAQUE	8
A. SURVIE	8
B. FACTEURS INDEPENDAMMENT LIES AU PRONOSTIC	8
C. RECOMMANDATIONS	8
D. IMPORTANCE DU PRONOSTIC PRECOCE	9
2. BIOMARQUEURS COMME FACTEURS PRONOSTIQUES	9
A. NEURON SPECIFIC ENOLASE	9
B. LACTATEMIE, CREATININEMIE ET PH ARTERIEL.....	10
3. PROTEINE S-100B	10
4. OBJECTIFS DE L'ETUDE	11
PATIENTS ET METHODES	12
1. DESSIN DE L'ETUDE.....	12
2. POPULATION.....	12
A. CRITERES D'INCLUSION	12
B. CRITERES DE NON INCLUSION	12
3. PROTOCOLE	12
4. RECUEIL DE DONNEES	13
A. ANTECEDENTS ET DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	13
B. CARACTERISTIQUES DE L'ARRET CARDIAQUE	14
C. PRELEVEMENTS ET MESURES QUOTIDIENS JUSQU'A J3	14
D. DEVENIR.....	15
5. ANALYSE STATISTIQUE	15
6. CONSIDERATIONS ETHIQUES	16
RESULTATS	17
1. CARACTERISTIQUES GENERALES	17
2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES, THERAPEUTIQUES ET COMPLICATIONS EN REANIMATION ..	19
3. PRINCIPAUX BIOMARQUEURS	21
4. SURVIE ET DEVENIR FAVORABLE A LA SORTIE DE L'HOPITAL.....	22
A. ANALYSE UNIVARIEE ASSOCIEE AU DEVENIR FAVORABLE	23
B. ANALYSE MULTIVARIEE ASSOCIEE AU DEVENIR FAVORABLE	24
5. COMPARAISON DES BIOMARQUEURS ENTRE EUX.....	25
A. DISCRIMINATION DES SCORES CPC	25

B.	COURBES ROC	28
C.	ANALYSES DE SENSIBILITE	29
6.	FACTEURS INDEPENDANTS ASSOCIES A LA PROTEINE S-100B A J0	31
A.	ANALYSE UNIVARIEE ASSOCIEE A LA PROTEINE S-100B A J0	31
B.	ANALYSE MULTIVARIEE ASSOCIEE A LA PROTEINE S-100B A J0.....	34
 DISCUSSION.....		35
 1. RESULTATS PRINCIPAUX		35
2. FORCES DE L'ETUDE		35
3. LIMITES DE L'ETUDE		36
4. COMPARAISON AVEC D'AUTRES ETUDES		37
A.	PRONOSTIC NEUROLOGIQUE ET BIOMARQUEURS (NSE, PS100B).....	37
B.	PRONOSTIC PRECOCE ET PS100B.....	38
C.	SERIES DE MESURES DE PS100B.....	40
D.	AUTRES BIOMARQUEURS	41
5.	PISTES DE RECHERCHE FUTURES.....	42
 CONCLUSION.....		44
 BIBLIOGRAPHIE		45
 ANNEXE 1.....		49
 ANNEXE 2.....		52

ABREVIATIONS

AC Arrêt cardiaque
AUC « Area under curve » - aire sous la courbe
AV Artérioveineuse
AVC Accident vasculaire cérébral
CAHP Score « Cardiac Arrest Hospital Prognosis »
CAST Score « post-Cardiac Arrest Syndrom for Therapeutic Hypothermia »
CEC Circulation extracorporelle
CIVD Coagulation intravasculaire disséminée
CPC « Cerebral Performance Category » - catégorie de performance cérébrale
CCT Contrôle ciblé de la température
ECLIA Electrochimiluminescence
ECMO « Extra-corporal membrane oxygenation » - oxygénation par membrane extracorporelle
EEG Electroencéphalogramme
EER Epuration extrarénale
EP Embolie pulmonaire
FEVG Fraction d'éjection du ventricule gauche
FN Faux négatif
FP Faux positif
GFAP « Glial fibrillary acidic protein » - protéine acide fibrillaire gliale
GHU Groupe hospitalo-universitaire
IC Intervalle de confiance
IMC Indice de masse corporelle
LATA Limitation et arrêt des thérapeutiques actives
NSE « Neuron Specific Enolase » - enolase neurospécifique
OAP Œdème aigu pulmonaire
OHCA Score « Out-of-Hospital Cardiac Arrest »
OR « Odd ratio » - rapport de cotes
PS100B Protéine S-100B
RACS Reprise d'une activité circulatoire spontanée
ROC « Receiver operating characteristic » - caractéristiques de fonctionnement du récepteur
SFAR Société Française d'Anesthésie et Réanimation
Se Sensibilité
Sp Spécificité
SpO₂ Saturation pulsée en oxygène
SRLF Société de Réanimation en Langue Française
TP Temps de prothrombine
TTM « Targeted Temperature Management » - contrôle ciblé de la température
VN Vrai négatif
VP Vrai positif
VPN Valeur prédictive négative
VPP Valeur prédictive positive
VV Veinoveineuse

Résumé

Introduction L'évaluation précoce du pronostic neurologique après arrêt cardiaque (AC) est essentielle.

Objectif Evaluer la possible supériorité de la Protéine S-100B (PS100B) par rapport aux autres biomarqueurs conventionnels pour prédire correctement le pronostic neurologique à la phase précoce de l'AC.

Patients et méthodes Cette étude monocentrique prospective observationnelle a inclus 351 adultes hospitalisés pour AC récupéré et traités par contrôle ciblé de la température. Les patients avec un AC réfractaire ou nécessitant une circulation extracorporelle étaient exclus de l'étude. Les biomarqueurs conventionnels (lactates, créatinine, pH), la PS100B et la NSE étaient prélevés dès que possible après la reprise d'activité circulatoire spontanée.

Résultats Une évolution neurologique favorable (catégorie de performance cérébrale : CPC 1-2) était constatée chez 36% des patients à la sortie de l'hôpital et chez 33% des patients à 3 mois. A J0 (24 premières heures), tous les biomarqueurs étaient statistiquement associés au devenir neurologique favorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois ($p \leq 0,001$). A J1 et J2, la NSE, la PS100B et la créatininémie étaient associées au devenir neurologique favorable ($p \leq 0,0001$ et $p \leq 0,005$ respectivement). La PS100B à J0 était capable de différencier les patients CPC 1 des patients CPC 2 à la sortie de l'hôpital et à 3 mois, ainsi que les patients CPC 1-2-3 des patients CPC 5 alors que la NSE était seulement capable de différencier les patients CPC 1 des patients CPC 5. Une augmentation de la PS100B entre J0 et J1 était associée à un devenir neurologique défavorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois ($p = 0,0001$ et $p = 0,001$ respectivement). L'AUC de la PS100B à J0 était supérieure à celle de tous les autres biomarqueurs pour prédire le devenir neurologique à la sortie de l'hôpital (0,80 IC_{95%} [0,75-0,86], $p < 0,0001$). Une valeur seuil de PS100B à J0 de 3,78 µg/L permettait de classer correctement 15% des patients comme ayant un devenir neurologique défavorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois (Sp 99%, IC_{95%} [94-99], VPP 98%, 1 faux positif). Le « No-Flow », la PS100B à J0, la lactatémie à J0, les convulsions cliniques et le rythme initial non choquable étaient associés au devenir neurologique défavorable à la sortie de l'hôpital en analyse multivariée.

Conclusion La PS100B mesurée précocement est supérieure aux biomarqueurs conventionnels pour prédire le pronostic neurologique à la sortie de l'hôpital et à 3 mois.

Introduction

1. Pronostic après arrêt cardiaque

a. Survie

L'arrêt cardiaque (AC) est une pathologie grevée d'un pronostic très péjoratif. La survie à la sortie de l'hôpital, en particulier dans les AC extrahospitaliers, est très faible¹. L'étude de Bougouin et al.², analyse une cohorte de 7238 patients d'Ile-de-France victimes d'AC depuis 2011. Dans cette étude, 35% des patients seulement étaient admis vivants à l'hôpital et seuls 7,5% des patients étaient vivants à la sortie de l'hôpital.

Cependant, lorsqu'on s'intéresse au pronostic après AC, la survie à la sortie de l'hôpital ou à plus long terme ne semble pas être un critère de jugement satisfaisant. En effet, en raison des lésions cérébrales majeures directement secondaires à l'anoxie per-AC, il semble plus pertinent d'évaluer l'état neurologique du patient. Dans l'étude de Bougouin et al.², 96% des patients survivants avaient un devenir neurologique favorable, avec un score de catégorie de performance cérébrale (CPC) ≤ 2 , mais 4% (12 patients) avaient un score CPC à 3 ou 4.

b. Facteurs indépendamment liés au pronostic

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs associés au pronostic après AC^{1,3}. Dans la cohorte de Bougouin et al.², les facteurs protecteurs étaient la présence d'un témoin débutant la réanimation au moment de l'AC et un rythme initial choquable ($p < 0,001$). En revanche, l'âge avancé, le délai entre l'AC et le début de la réanimation, la survenue de l'AC à domicile et des doses d'adrénaline > 3 mg étaient inversement corrélés à la probabilité de survie à la sortie de l'hôpital ($p < 0,002$).

Par ailleurs, le pronostic était dans cette même étude directement lié aux comorbidités du patient, au « No-Flow » et au « Low-Flow » – c'est-à-dire au délai jusqu'à la reprise d'une activité circulatoire spontanée (RACS) – et l'étiologie cardiaque de l'AC (par opposition à respiratoire ou neurologique par exemple).

c. Recommandations

Les nouvelles recommandations de l'European Resuscitation Council, actualisées en 2015, rappellent la part importante du contrôle ciblé de la température (CCT) à la phase précoce après

AC (36° ou 32-34°C selon la cause de l'AC). Les experts insistent également sur l'importance de retarder l'évaluation du pronostic neurologique. Il est ainsi recommandé de ne débiter l'évaluation du pronostic neurologique qu'après la phase de CCT et la levée des sédations pour permettre la récupération neurologique³.

Par ailleurs, les recommandations rappellent que les décisions de limitations et d'arrêts des thérapeutiques actives (LATA) ne peuvent être motivées par le résultat unique d'un marqueur pronostique pris isolément. En effet, l'évaluation du pronostic neurologique des patients victimes d'AC doit s'inscrire dans une approche multimodale, avec la recherche de plusieurs arguments à confronter, aussi bien cliniques que biologiques, électrophysiologiques et radiologiques.

d. Importance du pronostic précoce

L'évaluation précoce et fiable du pronostic neurologique des patients victimes d'AC relève néanmoins d'une importance capitale. En effet, la prédiction du devenir dès la phase précoce permettrait d'éviter d'instaurer des thérapeutiques inutiles. Parallèlement, cette information pourrait aider les cliniciens en charge du patient à décider d'une prise en charge maximaliste, dans le cas où le patient aurait une forte probabilité de devenir neurologique favorable. Ainsi, certaines thérapeutiques agressives comme le CCT par procédure plus ou moins invasive, ou le recours à la circulation extracorporelle (CEC) pourraient être instaurées précocement et pour des catégories ciblées de patients.

En possession d'un outil fiable de prédiction précoce, le clinicien en charge du patient serait donc à même de décider d'une stratégie thérapeutique adaptée à chaque cas, dès la phase initiale d'admission en réanimation.

2. Biomarqueurs comme facteurs pronostiques

a. Neuron Specific Enolase

L'intérêt de la Neuron Specific Enolase (NSE) pour prédire le pronostic neurologique est déjà démontré, ayant été l'objet de plusieurs études passées^{1,3,4}. L'American Academy of Neurology a réalisé en 2006 une revue de la littérature⁵ et proposait une valeur seuil de NSE à 33 µg/L pour prédire un mauvais devenir neurologique chez les patients victimes d'AC. Néanmoins ce seuil n'avait pas une valeur prédictive positive (VPP) de 100% et les études de validations réalisées depuis la généralisation du CCT ne parvenaient pas à confirmer ces résultats^{1,4,6}.

La valeur de NSE n'est pas linéaire au cours du temps. Sa performance diagnostique pour prédire le devenir neurologique semble meilleure lorsqu'elle est dosée à distance de l'AC, après la phase

aiguë du choc post-ressuscitation^{3,4,7}. L'étude de Stammet et al.⁸ évalue la performance de la NSE à 24, 48, et 72 heures de l'AC dans une population traitée par CCT et montre un pouvoir discriminant à chacun de ces moments ($p < 0,001$). Néanmoins, la meilleure aire sous la courbe (AUC) pour prédire le devenir neurologique était retrouvée à 72 heures (AUC 0,86). Les variations de la NSE lors des premiers jours après l'AC ont également été évaluées, afin de préciser le pronostic neurologique^{8,9,10}. Ainsi, des valeurs ascendantes de NSE dans les premières 48 heures étaient corrélées à un devenir neurologique défavorable⁷.

b. Lactatémie, créatininémie et pH artériel

D'autres biomarqueurs d'usage courant ont également été évalués pour la prédiction du devenir post-AC¹¹⁻¹⁷. Ainsi, Adrie et al.¹¹, dans une cohorte de 130 patients français victimes d'AC extrahospitaliers, montrent une association entre la lactatémie et la créatininémie avec le devenir neurologique. Ils proposent un score pronostique, « l'OHCA-score », incluant la lactatémie, la créatininémie, la notion de rythme initial choquable, le « No-Flow » et le « Low-Flow » pour prédire le devenir neurologique (AUC à 0,82).

Maupain et al.¹⁵, proposent en 2016 un score pronostique, le « CAHP-score », développé sur une cohorte de 819 patients évaluant le devenir neurologique. Six variables cliniques sont conservées dans le score, ainsi qu'une variable biologique : le pH artériel à l'admission. L'AUC de ce score est de 0,93.

Les biomarqueurs de défaillance organique ont la particularité de définir la gravité de l'AC et son retentissement sur l'organisme. Néanmoins, étant eux-mêmes spécifiques d'organes, ils ne peuvent prétendre discriminer de façon spécifique le devenir neurologique. Par ailleurs, les valeurs de base sont différentes pour chaque patient (créatininémie par exemple), rendant difficile l'interprétation des valeurs brutes. Les méta-analyses réalisées montrent qu'aucun de ces biomarqueurs n'a une spécificité de 100% et qu'il est en conséquence difficile de déterminer des valeurs prédictives seuils permettant de déterminer leur pouvoir discriminant dans l'évaluation du devenir neurologique^{4,18}.

3. Protéine S-100B

La Protéine S-100 (PS100B) est une holoprotéine intracellulaire de 21 kDa liée au calcium. Il en existe 4 sous-types avec une unité β spécifique, dont deux formes sont dosables : S-100AB et S-100BB. La PS100B est synthétisée par les cellules neurologiques astrogliales, les cellules de Schwann et, en contexte pathologique, par les cellules tumorales neurectodermiques. Elle

participe à l'organisation structurale du cytosquelette, à la prolifération astrocytaire, à la croissance neuritique et à la survie neuronale. Elle est également modulatrice de l'apoptose cellulaire par inhibition de la protéine p53. Sa demi-vie est de 2 heures environ et sa clairance est rénale.

Depuis plusieurs années, la PS100B est pressentie comme pouvant être un biomarqueur de choix dans l'évaluation du pronostic post-AC. En 1998, une étude parue dans *Stroke*¹⁹, évalue déjà le rôle potentiel de la PS100B chez 41 patients victimes d'AC extrahospitalier. Néanmoins, le critère d'évaluation était la survie à 14 jours et ne reflète pas les interrogations actuelles sur le pronostic neurologique à moyen terme.

Malgré cela, la PS100B reste moins étudiée que la NSE et n'est pas utilisée dans la pratique quotidienne^{3,4,20}. Des cohortes de grandes tailles sont toujours manquantes pour évaluer son intérêt réel^{9,18}.

Les études existantes ne permettent pas de trouver un consensus sur le rôle de la PS100B. La majorité des études montrent un bénéfice de la PS100B dans l'évaluation du pronostic neurologique précoce et possiblement dès la phase aiguë, étant donné sa courte demi-vie^{4,7,21-25}. D'autres études cependant ne confirment pas cette hypothèse^{26,27}, à l'instar de l'étude de Stammet et al.²⁷ publiée en 2017. Dans cette étude, la PS100B était corrélée au devenir neurologique chez des patients traités par CCT, mais il n'y avait aucune valeur ajoutée par la PS100B dans un modèle où la NSE était déjà connue.

En conséquence, si la NSE est un outil utilisé et recommandé en pratique clinique, la PS100B n'a pas trouvé sa place dans l'arsenal pronostique des praticiens prenant en charge des patients victimes d'AC.

4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est de définir l'intérêt du dosage de la PS100B dans la phase aiguë post-AC pour l'évaluation du pronostic neurologique des patients victimes d'AC récupéré.

Notre hypothèse principale est que la PS100B dosée précocement après la RACS est mieux corrélée au devenir neurologique que les autres biomarqueurs conventionnels comme la lactatémie, le pH artériel, la créatininémie et plus particulièrement la NSE.

Patients et méthodes

1. Dessin de l'étude

Notre étude fait partie d'une plus large étude prospective, dont l'objectif est de collecter le plasma de chaque patient adulte hospitalisé pour arrêt cardiaque (AC) dans le service de Réanimation Médicale et Toxicologique de l'hôpital Lariboisière (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France).

Cette étude est une étude de cohorte prospective monocentrique, comprenant les patients hospitalisés dans le service pour AC récupéré entre le mois de mars 2010 et le mois de mai 2016.

2. Population

a. Critères d'inclusion

Etaient inclus dans l'étude tous les patients consécutifs majeurs, avec trouble de la vigilance, hospitalisés pour AC non traumatique récupéré, intra- ou extrahospitalier, avec reprise d'une activité circulatoire spontanée (RACS), et traités par contrôle ciblé de la température (CCT) selon les recommandations (33°C à 36°C).

b. Critères de non inclusion

Les patients conscients à l'arrivée, sans RACS soutenue, ou pour lesquels un support par circulation extracorporelle (CEC) artérioveineuse ou veino-veineuse était instauré étaient exclus de l'étude.

Les patients ayant une limitation à l'indication de prise en charge réanimatoire étaient exclus de l'étude.

Les patients pour lesquels aucun prélèvement de PS100B n'a été réalisé pendant l'hospitalisation en réanimation étaient également exclus de l'étude.

3. Protocole

Le protocole de prise en charge des patients pour AC récupéré suit les recommandations de la Société de Réanimation en Langue Française (SRLF) et de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR), ainsi que les recommandations internationales^{28,29}.

Avant 2013, l'hypothermie thérapeutique stricte était indiquée pour les patients avec AC extrahospitalier récupéré dont le premier rythme cardiaque objectivé était une fibrillation ventriculaire, mais aussi l'asystolie ou l'activité électrique sans pouls. Cependant, à partir de 2013 et l'étude de Nielsen et al., un CCT à 36°C était réalisé chez les patients avec un rythme initial non choquable (intra- ou extrahospitalier), ou présentant une contre-indication à une hypothermie à 33°C³⁰.

Pendant le CCT, les sédations initiales étaient réalisées par perfusion continue de propofol (50-200 mg/h) ou midazolam (5-15 mg/h). L'analgésie était réalisée par perfusion continue de sufentanil (5-20 µg/h). La curarisation était réalisée par perfusion continue d'atracurium (0,5 mg/kg/h à 1 mg/kg/h selon la réponse du « train de quatre » au pouce).

Le CCT était débuté dès que possible après l'arrivée du patient dans le service, par des méthodes internes ou externes de refroidissement. La température centrale était mesurée par voies œsophagiennes ou urinaires.

La surveillance continue de la pression artérielle sanglante était réalisée par cathétérisme radial ou fémoral. L'objectif de pression artérielle systolique était > 90 mmHg et l'objectif de pression artérielle moyenne était > 65 mmHg.

Le monitoring hémodynamique continu du débit cardiaque était réalisé soit par échographie cardiaque transthoracique ou transoesophagienne, soit par Vigileo (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), soit par PiCCO plus (Pulsion Medical Systems, Munich, Allemagne) selon le choix du praticien en charge du patient.

Selon les besoins du patient et avec les outils précédemment cités, le praticien en charge était libre de réaliser un remplissage vasculaire ou d'introduire des catécholamines (dobutamine, noradrénaline ou adrénaline).

4. Recueil de données

Le recueil des données respectait les recommandations révisées de 2015 d'Utstein concernant les données des patients admis en réanimation³¹.

a. Antécédents et données épidémiologiques

Les données initiales recueillies étaient l'âge, le sexe, le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC), les comorbidités connues (coronaropathie, cardiopathie non ischémique, insuffisance cardiaque chronique, artériopathie des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, insuffisance rénale chronique,

pathologie respiratoire, immunodépression, éthyliste, maladie thromboembolique, anémie, dysthyroïdie, hépatopathie, trouble neurologique préexistant).

b. Caractéristiques de l'arrêt cardiaque

Les données recueillies concernant l'AC étaient la date et l'heure de survenue, le lieu (intra- ou extrahospitalier), la présence d'un témoin (et la réanimation par témoin le cas échéant), le rythme initial, le « No-Flow » et le « Low-Flow », l'heure de la RACS, le nombre de chocs électriques externes et la dose reçue d'adrénaline (bolus et perfusion continue).

Les causes de l'AC (cardiologique, respiratoire, toxique ou autre) ont été systématiquement évaluées par deux investigateurs indépendants, en prenant en compte l'ensemble des données recueillies avant l'hospitalisation ainsi qu'au début de l'hospitalisation en réanimation. En effet, en accord avec les recommandations actuelles^{2,3,28,29}, la quasi-totalité des patients hospitalisés pour AC dans le service de Réanimation Médicale et Toxicologique bénéficie d'une stratégie diagnostique initiale comprenant une coronarographie, un angioscanner pulmonaire ou un scanner cérébral si une cause cardiologique évidente ne peut être objectivée.

Les examens complémentaires réalisés à l'admission étaient donc également recueillis : scanner cérébral, angioscanner thoracique, coronarographie (avec angioplastie ou non).

c. Prélèvements et mesures quotidiens jusqu'à J3

Les prélèvements sanguins des patients étaient réalisés en réanimation dès que possible après l'admission (J0), ainsi qu'à J1 (débutant à 6 heures du matin le lendemain de l'admission et incluant les 24 heures suivantes) et J2 (correspondant aux 24 heures suivant J1). Les biomarqueurs étaient mesurés deux fois par jour jusqu'au troisième jour après l'AC.

La mesure de la PS100B était réalisée par électrochimiluminescence (ECLIA). Cette technique de référence classiquement utilisée dans la littérature permet la réalisation de 100 déterminations de PS100B avec un temps d'incubation de 20 minutes.

Les praticiens en charge des patients n'avaient pas connaissance des résultats des mesures de la PS100B. En revanche, ils avaient connaissance des biomarqueurs habituels que sont la lactatémie, la créatininémie, le pH artériel et la NSE, ainsi que des outils morphologiques et fonctionnels habituels (électroencéphalogramme, potentiels évoqués somesthésiques, imagerie cérébrale).

Les données cliniques étaient enregistrées jusqu'à J2 et correspondaient aux informations neurologiques (score de Glasgow), cardiovasculaires (pression artérielle systolique, moyenne et

diastolique, fréquence cardiaque, recours aux catécholamines), ventilatoires (fréquence respiratoire, SpO₂), rénales (diurèse), et métaboliques (glycémie capillaire, température).

d. Devenir

Les principales complications en réanimation recueillies étaient la présence d'un choc post-ressuscitation, la nécessité d'une épuration extrarénale, la présence d'une pneumopathie précoce (diagnostiquée dans les 5 jours suivants l'admission en réanimation) ou tardive (après 5 jours de réanimation), la présence de convulsions cliniques, le diagnostic d'état de mal convulsif à l'électroencéphalogramme, la présence d'un foie de choc (défini par un TP < 40% avec cytolyse hépatique > 3N) et l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Le principal critère évaluant le devenir neurologique était le score de catégorie de performance cérébrale (CPC). Les scores CPC 1 et CPC 2 représentent un devenir favorable (aucune séquelle neurologique ou faibles séquelles neurologiques), tandis que les scores CPC 3, 4 ou 5 représentent un devenir défavorable (séquelles neurologiques majeures, état végétatif ou décès). Le score CPC était systématiquement évalué jusqu'à la sortie de réanimation (meilleur score CPC pendant l'hospitalisation et score CPC à la sortie de réanimation), ainsi que par un évaluateur indépendant à la sortie de l'hôpital et 3 mois après l'AC.

En cas de décès secondaire à la prise en charge, la cause de la mort était systématiquement documentée. Elle était différenciée entre cause neurologique (incluant mort cérébrale et décision de LATA plus de 48 heures après la RACS en raison de lésions cérébrales) ou cause cardiovasculaire (incluant défaillance multiviscérale et décision de LATA dans les 48 heures suivant la RACS en raison d'un choc réfractaire).

5. Analyse statistique

Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane [interquartiles 25-75] et les valeurs qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage). En raison de la faible proportion de variables à distribution normale, les tests réalisés étaient non paramétriques. La recherche d'une liaison entre deux variables quantitatives était réalisée par un test de corrélation de Spearman. La comparaison des variables quantitatives dans deux groupes indépendants était réalisée par un test de Mann-Whitney-Wilcoxon. La comparaison des variables qualitatives nominales dans deux groupes indépendants était réalisée par un test du Khi² ou un test de Fisher exact selon que les effectifs théoriques calculés étaient supérieurs ou inférieurs à 5. La comparaison d'une variable

quantitative avec une variable qualitative était réalisée par un test de Mann-Whitney-Wilcoxon (variable binaire) ou un test de Kruskal-Wallis (variable multimodale).

Le pouvoir discriminant des biomarqueurs (variables quantitatives) pour prédire le devenir ou la survie (variables qualitatives) était évalué par la réalisation de courbes ROC (receiver operating characteristic curves) avec calcul de sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives. La comparaison des courbes ROC entre elles était réalisée par le test de DeLong. Ces calculs étaient réalisés en considérant chaque biomarqueur à J0, J1 et J2 séparément, ainsi que leur évolution absolue et relative entre J0 et J2.

L'analyse multivariée réalisée pour déterminer les variables indépendantes associées au devenir consistait en une régression logistique pas-à-pas incluant les variables ayant une p-value < 0,05 dans l'analyse univariée. Les variables retenues dans le modèle final étaient celles qui avaient une p-value inférieure à 0,01 par le test de Wald.

L'analyse multivariée réalisée pour déterminer les paramètres indépendants associés à la valeur de la PS100B à J0 consistait en l'estimation d'un modèle linéaire par une méthode pas-à-pas descendante. Les variables significatives au seuil de 0,05 ont été incluses comme facteurs prédictifs initiaux dans le modèle et seules les variables significatives au seuil de 0,01 ont été conservées dans le modèle final.

Tous les tests ont été effectués de manière bilatérale, avec un seuil de significativité de 0,01. Les calculs ont été effectués par le logiciel XL-Stat Biomed (version 2018.3, Addinsoft, Microsoft, USA).

6. Considérations éthiques

Le comité d'éthique du CERB GHU Nord, Paris, a approuvé la réalisation de l'étude, sous le numéro Institutional Review Board IRB00006477. L'étude a été conduite en respectant les principes de la Déclaration d'Helsinki de 2008 de la World Medical Association.

Le consentement écrit pour participer à l'étude a été récupéré pour l'ensemble des patients survivants en capacité de le faire. Dans le cas contraire, le consentement écrit était signé par l'ayant-droit le plus proche du patient. Les patients survivants pour lesquels le consentement n'était pas obtenu étaient exclus de l'analyse.

L'étude a été enregistrée dans le registre National Clinical Trial sous le numéro NCT01374880.

Résultats

1. Caractéristiques générales

Entre mars 2010 et mai 2016, 5982 patients ont été hospitalisés dans le service de réanimation, dont 853 pour arrêt cardiaque (AC). Trois cent cinquante et un patients ayant au moins un prélèvement de PS100B réalisé et n'ayant aucun critère de non inclusion ont été inclus dans l'analyse. Le diagramme de flux est présenté dans la **Figure 1**.

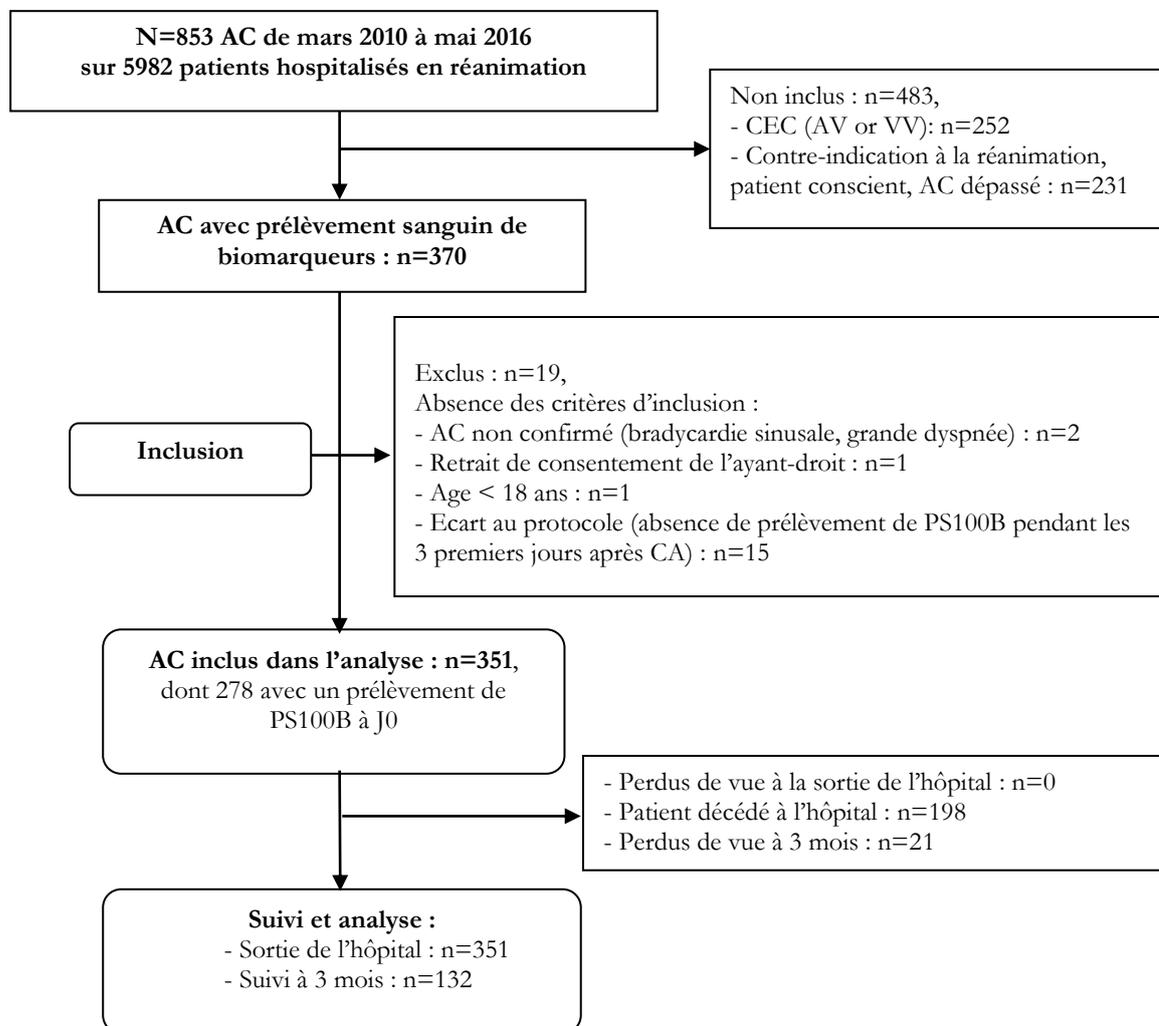


Figure 1 Diagramme de flux représentant la population étudiée

Les caractéristiques générales des patients avant hospitalisation, ainsi que les caractéristiques préhospitalières de l'AC, sont présentées dans le **Tableau 1**. Le phénotype prédominant des patients inclus était un homme (70%) de 61 ans [49-72], victime d'un AC extrahospitalier (76%) devant témoin (94%) et avec réanimation réalisée par un témoin (68%). Le rythme initial était non choquable (61%), avec un délai entre l'AC et la reprise d'une activité circulatoire spontanée (RACS) de 21 minutes [13-33]. La cause de l'AC était majoritairement cardiaque (45%).

Caractéristiques	Total (N=351)	Favorable (N=124)	Défavorable (N=227)	P
Âge, années	61 [49-72]	57 [45-68]	62 [52-75]	0,004
Sexe masculin, no. (%)	245 (70)	91 (73)	154 (68)	0,43
Tabagisme chronique, no. (%)	147 (45)	57 (46)	90 (44)	0,78
Ethylisme chronique, no. (%)	89 (27)	34 (28)	55 (26)	0,57
Indice de Masse Corporelle, kg/m²	26 [23-30]	25 [23-29]	26 [23-30]	0,31
Antécédents cardio-vasculaires, no. (%)				
Artériopathie des membres inférieurs	26 (7)	6 (5)	17 (8)	0,46
Accident vasculaire cérébral	28 (8)	5 (4)	23 (10)	0,05
Hypertension artérielle systémique	134 (39)	44 (36)	90 (40)	0,33
Coronaropathie	68 (20)	20 (16)	48 (22)	0,20
Insuffisance cardiaque chronique	35 (10)	12 (10)	23 (11)	0,92
Diabète, no. (%)	78 (22)	23 (19)	55 (25)	0,22
Pathologie respiratoire chronique, no. (%)	60 (17)	18 (15)	42 (19)	0,25
Insuffisance rénale chronique, no. (%)	30 (9)	6 (5)	24 (11)	0,05
Lieu de l'AC : intrahospitalier, no. (%)	84 (24)	29 (23)	55 (24)	0,90
Lieu de l'AC : extrahospitalier, no (%)	267 (76)	95 (77)	172 (76)	
Domicile, no. (%)	141 (53)	41 (43)	100 (58)	
Lieu public, no. (%)	126 (47)	54 (57)	72 (42)	
Témoin, no (%)	330 (94)	115 (93)	215 (95)	0,36
Réanimation par témoin, no. (%)	240 (68)	96 (77)	144 (63)	0,008
Premier rythme cardiaque documenté, no. (%)				
Choquable (FV, TV sans pouls)	135 (39)	82 (66)	53 (24)	<0,0001
Non choquable (asystolie, dissociation électromécanique)	214 (61)	42 (34)	172 (76)	<0,0001

« No-Flow », min	2 [0-8]	1 [0-4]	4 [0-10]	<0,0001
« Low-Flow », min	16 [10-27]	12 [7-20]	20 [13-29]	<0,0001
Adrénaline , mg (somme totale des bolus) N=250/337 (74,2)	3 [0-4]	0 [0-2]	2 [1-4]	<0,0001
Adrénaline (perfusion continue), mg/h N=170/337 (50,4)	0 [0-2]	0 [0-1]	1 [0-2]	<0,0001
Chocs électriques délivrés , no. (%) N=153/337 (45,4)	0 [0-2]	1 [0-4]	0 [0-1]	<0,0001
Cause principale de l'AC , no. (%)				<0,0001
Cardiologique (excluant OAP et EP)	156 (45)	85 (69)	71 (31)	
Œdème Aigu Pulmonaire (OAP)	32 (9)	6 (5)	26 (12)	
Embolie Pulmonaire (EP)	12 (3)	3 (2)	9 (4)	
Respiratoire (excluant OAP et EP)	69 (20)	14 (11)	55 (24)	
Neurologique	15 (4)	2 (2)	13 (6)	
Toxique (n=36) et pendaison (n=4)	40 (11)	11 (9)	29 (13)	
Autre	26 (7)	3 (2)	24 (11)	
Au moins une cause cardiaque responsable de l'AC (avec OAP et EP) , no. (%)	203 (58)	96 (77)	107 (47)	<0,0001

Tableau 1 Caractéristiques générales des patients avant l'arrivée à l'hôpital, dans la population générale et par sous-groupes selon le critère de jugement à la sortie de l'hôpital

2. Examens complémentaires, thérapeutiques et complications en réanimation

Les examens et thérapeutiques réalisés à l'admission, ainsi que les complications initiales en réanimations, sont présentés dans le **Tableau 2**. Après la RACS, une coronarographie était réalisée chez 66% des patients, un scanner cérébral chez 204 patients (58%) et un angiogramme thoracique chez 153 patients (44%).

Lors de l'hospitalisation en réanimation, 80% des patients ont bénéficié d'un CCT à 33°C. Une épuration extrarénale (EER) était réalisée chez 16% des patients.

Une pneumopathie précoce nécessitant un traitement antibiotique était diagnostiquée chez 85% des patients. Un choc post-ressuscitation était observé chez 70% des patients. Des convulsions

cliniques étaient retrouvées chez 18% des patients. Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et un foie de choc étaient retrouvés chez 19% et 30% des patients respectivement.

Caractéristiques	Total (N=351)	Favorable (N=124)	Défavorable (N=227)	p
Coronarographie, no (%)				
Normale	79 (23)	21 (17)	58 (26)	0,004
Anormale	153 (44)	73 (59)	80 (35)	
Non réalisée	119 (34)	30 (24)	89 (39)	
Occlusion coronaire responsable de l'AC no (%), N=232	105/232 (45)	60/94 (64)	45/138 (33)	<0,0001
Angioplastie transluminale, no (%), N=232	84/232 (36)	48/94 (51)	36 (26)	0,0002
Première évaluation de la FEVG, %, N=235	45 [31-55]	45 [30-55]	45 [33-45]	0,49
Ballonnet de contre pulsion aortique, no. (%)	21 (6)	13 (11)	8 (4)	0,05
Impella, no. (%)	5 (1)	2 (2)	3 (1)	0,99
EER, no. (%)	55 (16)	14 (11)	41 (18)	0,05
CCT 32-34°C, no (%)	279 (80)	108 (88)	171 (76)	0,04
SAPS II	68 [56-83]	62 [53-75]	73 [58-85]	<0,0001
Choc post-ressuscitation, no. (%)	244 (70)	80 (66)	164 (72)	0,15
Pneumopathie précoce, no. (%)	298 (85)	110 (89)	188 (83)	0,77
Pneumopathie tardive, no. (%)	52 (15)	24 (20)	28 (12)	0,59
Convulsions cliniques, no. (%)	62 (18)	10 (8)	52 (23)	0,002
Etat de mal épileptique à l'EEG, no. (%)	37 (11)	2 (2)	35 (16)	0,0004
Foie de choc, no. (%)	107 (31)	28 (23)	79 (35)	0,03
CIVD, no. (%)	67 (19)	18 (15)	49 (22)	0,07
Patient éveillé, no. (%)	167 (48)	121 (99)	46 (21)	<0,0001
Durée de ventilation mécanique, jours	6 [3-10]	5 [3-10]	6 [3-11]	0,22
Décision de limitation et arrêt des thérapeutiques actives, no. (%)	149 (43)	1 (1)	148 (66)	<0,0001
Durée jusqu'à la première LATA, jours	4 [2-7]	0	4 [2-7]	0,10
Durée de séjour en réanimation, jours	7 [4-13]	8 [5-15]	7 [4-12]	0,02
Durée de séjour à l'hôpital, jours	11 [6-22]	19 [13-24]	7 [4-13]	<0,0001

Tableau 2 Caractéristiques générales à l'admission et pendant l'hospitalisation en réanimation, dans la population générale et par sous-groupes selon le critère de jugement à la sortie de l'hôpital

3. Principaux biomarqueurs

L'évolution des principaux biomarqueurs (PS100B, NSE, lactatémie, pH artériel et créatininémie) est décrite dans le **Tableau 3**. Le nombre médian de prélèvements par patient lors des 3 premiers jours après l'AC était de 2 [2-3] pour la PS100B et de 3 [1-3] pour la NSE. Le délai médian entre le premier prélèvement sanguin (J0) de PS100B ou de NSE et l'AC ou la RACS était de 245 minutes [180-338] et de 220 minutes [155-316] respectivement. Le délai médian entre le second prélèvement sanguin (J1) de PS100B ou de NSE et l'AC ou la RACS était de 24 heures [15-36] et de 48 heures [39-61] respectivement.

Biomarqueur	Total (N=351)	Favorable (N=124)	Défavorable (N=227)	p
Lactatémie J0, mMol/L	6,2 [3,0-9,9]	4,0 [2,5-6,7]	7,9 [4,1-11,4]	<0,0001
pH J0	7,21 [7,11-7,31]	7,26 [7,16-7,33]	7,20 [7,08-7,27]	<0,0001
Créatininémie J0, μMol/L	105 [85-150]	96 [78-118]	111 [89-162]	0,0001
PS100B J0, μg/L	0,82 [0,30-2,08]	0,30 [0,16-0,62]	1,33 [0,61-3,32]	<0,0001
NSE J0, μg/L	27 [20-39]	24 [19-34]	29 [21-40]	0,02
Lactatémie J1, mMol/L	2,4 [1,5-4,7]	1,8 [1,3-3,2]	2,9 [1,8-5,7]	<0,0001
pH artériel J1	7,30 [7,24-7,39]	7,32 [7,26-7,40]	7,29 [7,22-7,38]	0,04
Créatininémie J1, μMol/L	84 [62-148]	70 [58-104]	107 [65-181]	<0,0001
PS100B J1, μg/L	0,25 [0,12-0,73]	0,12 [0,08-0,21]	0,51 [0,19-1,43]	<0,0001
NSE J1, μg/L	32 [22-61]	23 [18-33]	42 [27-89]	<0,0001
Lactatémie J2, mMol/L	1,8 [1,3-2,8]	1,8 [1,2-2,6]	1,8 [1,3-2,9]	0,18
pH artériel J2	7,36 [7,30-7,44]	7,37 [7,33-7,42]	7,35 [7,28-7,44]	0,53
Créatininémie J2, μMol/L	83 [62-160]	76 [60-97]	97 [63-190]	0,005
PS100B J2, μg/L	0,17 [0,10-0,54]	0,11 [0,08-0,14]	0,36 [0,14-0,99]	<0,0001
NSE J2, μg/L	30 [19-75]	22 [17-29]	58 [24-144]	<0,0001

Tableau 3 Biomarqueurs à J0, J1 et J2 après admission en réanimation, dans la population générale et par sous-groupe selon le critère de jugement à la sortie de l'hôpital

4. Survie et devenir favorable à la sortie de l'hôpital

Le devenir des patients est présenté dans le **Tableau 4**. Quarante-cinq pourcent des patients sont sortis vivants de réanimation, dont 32% avec un état neurologique favorable. A la sortie de l'hôpital, 44% des patients avaient survécu, dont 35% avec un état neurologique favorable.

A 3 mois après l'AC, la survie était de 39% et un état neurologique favorable était constaté chez 33% (21 patients perdus de vue).

Score CPC à la sortie de réanimation	N = 351
CPC 1	57 (16)
CPC 2	55 (16)
CPC 3	43 (12)
CPC 4	4 (1)
CPC 5	192 (55)
Score CPC à la sortie de l'hôpital	N = 351
CPC 1	71 (20)
CPC 2	54 (15)
CPC 3	28 (8)
CPC 4	0 (0)
CPC 5	198 (56)
Score CPC 3 mois après l'AC	N= 330
CPC 1	65 (20)
CPC 2	44 (13)
CPC 3	18 (6)
CPC 4	0 (0)
CPC 5	203 (62)

Tableau 4 Devenir neurologique selon le score CPC à la sortie de réanimation, à la sortie de l'hôpital et à 3 mois après l'AC

a. Analyse univariée associée au devenir favorable

La comparaison des caractéristiques des patients (données préhospitalières, caractéristiques de l'AC, thérapeutiques et complications initiales en réanimation) selon le devenir favorable ou défavorable à la sortie de l'hôpital est présentée conjointement aux données générales, dans les **Tableaux 1, 2 et 3**.

A J0, la PS100B, la lactatémie, le pH et la créatininémie étaient statistiquement associés au devenir neurologique favorable à la sortie de l'hôpital ($p \leq 0,001$), mais pas la NSE ($p=0,02$). A J1, la PS100B, la NSE, la lactatémie et la créatininémie étaient statistiquement associées au devenir à la sortie de l'hôpital ($p \leq 0,0001$), mais pas le pH artériel ($p=0,04$). A J2, la PS100B, la NSE et la créatininémie étaient statistiquement associées au devenir à la sortie de l'hôpital ($p < 0,005$), mais pas le pH artériel ni la lactatémie.

Des résultats similaires sont obtenus en considérant le devenir à 3 mois (**Tableau 5**).

Biomarqueur	Favorable M3 (N=109)	Défavorable M3 (N=221)	p
Lactatémie J0, mMol/L	3,8 [2,3-6,7]	8,0 [4,7-11,6]	<0,0001
pH J0	7,26 [7,17-7,33]	7,20 [7,08-7,29]	0,001
Créatininémie J0, μ Mol/L	93 [77-113]	111 [89-165]	<0,0001
PS100B J0, μ g/L	0,28 [0,15-0,52]	1,38 [0,64-3,41]	<0,0001
NSE J0, μ g/L	24 [19-35]	29 [21-40]	0,03
Lactatémie J1, mMol/L	1,9 [1,3-3,1]	2,9 [1,8-5,8]	<0,0001
pH artériel J1	7,32 [7,26-7,38]	7,30 [7,22-7,39]	0,16
Créatininémie J1, μ Mol/L	69 [56-92]	107 [66-182]	<0,0001
PS100B J1, μ g/L	0,12 [0,08-0,20]	0,55 [0,19-1,44]	<0,0001
NSE J1, μ g/L	24 [18-34]	42 [26-91]	<0,0001
Lactatémie J2, mMol/L	1,8 [1,2-2,7]	1,8 [1,3-2,9]	0,16
pH artériel J2	7,36 [7,33-7,41]	7,36 [7,28-7,45]	0,79
Créatininémie J2, μ Mol/L	75 [60-96]	96 [63-195]	0,004
PS100B J2, μ g/L	0,10 [0,08-0,14]	0,36 [0,14-0,96]	<0,0001
NSE J2, μ g/L	21 [17-28]	58 [25-144]	<0,0001

Tableau 5 Biomarqueurs à J0, J1 et J2 après admission en réanimation, dans la population générale et par sous-groupes selon le critère de jugement à 3 mois (N=330)

b. Analyse multivariée associée au devenir favorable

Dans l'analyse multivariée, les paramètres indépendants associés au devenir défavorable à la sortie de l'hôpital étaient la durée de « No-flow », un rythme initial non choquable, la présence de convulsions cliniques, lactatémie à J0 et le taux de PS100B à J0 ($p < 0,01$, **Tableau 6**).

Variable	Paramètre estimé	OR [IC _{95%}]	p
Constante	2,044		
« No-flow », min	-0,225	0,798 [0,711 – 0,896]	0,0001
Rythme initial choquable	0,562	1,754 [0,520 – 5,920]	0,008
Lactate J0, mMol/L	-0,195	0,823 [0,718 – 0,943]	0,005
PS100B J0, µg/L	-0,835	0,434 [0,231 – 0,817]	0,004
Convulsions cliniques	-1,843	0,158 [0,040 – 0,627]	0,007

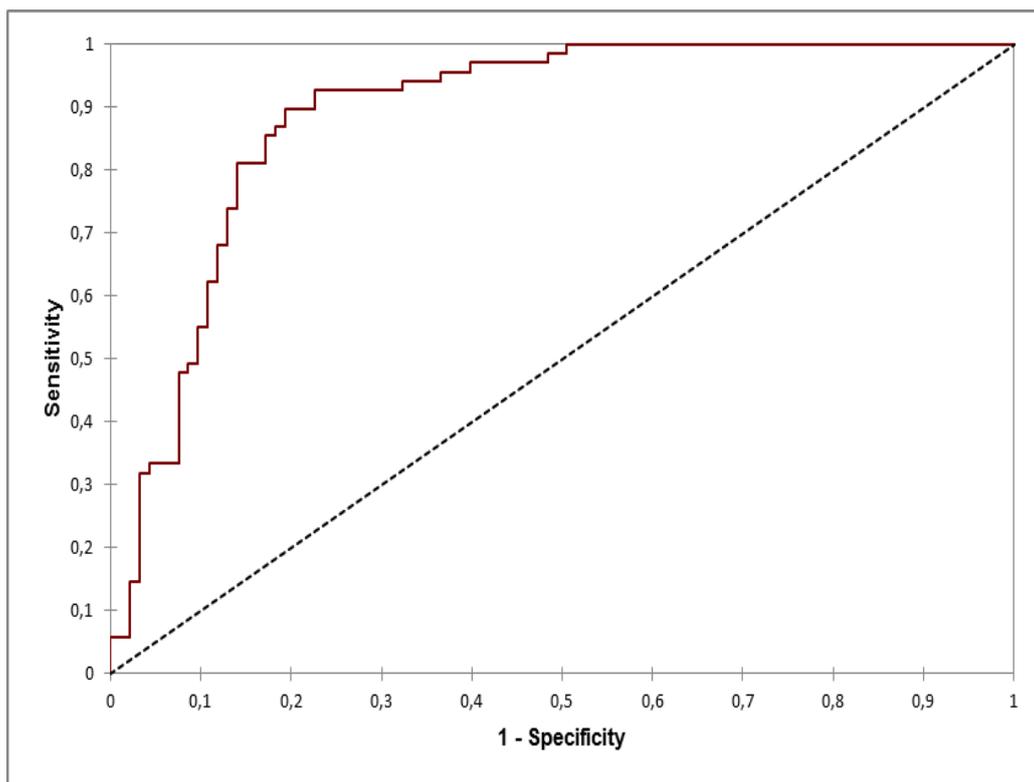


Tableau 6 Analyse multivariée des variables associées au devenir défavorable à la sortie de l'hôpital et courbe ROC correspondante (AUC : 0,89)

5. Comparaison des biomarqueurs entre eux

a. Discrimination des scores CPC

La PS100B et la NSE à J0 en fonction du score CPC à la sortie de l'hôpital sont représentées dans le **Tableau 7**. La PS100B à J0 était capable de discriminer les score CPC 1 et 2 à la sortie de l'hôpital ($p < 0,0001$) et à 3 mois après l'AC ($p < 0,0001$).

La NSE à J0 n'était capable de discriminer que les CPC 1 des CPC 5.

CPC à la sortie de réanimation	PS100B J0 (µg/L)	p	NSE J0 (µg/L)	p
CPC 1	0,19 [0,11-0,39]	<0,0001 ^µ	22 [18-30]	0,03 [§]
CPC 2	0,34 [0,21-0,93]		25 [19-35]	
CPC 3	0,43 [0,24-0,93]		27 [20-35]	
CPC 4	1,10 [0,83-1,14]		30 [21-39]	
CPC 5	1,65 [0,78-3,99]		29 [22-42]	
CPC à la sortie de l'hôpital	(N=278)		(N=272)	
CPC 1	0,21 [0,12-0,38]	<0,0001*	22 [18-29]	0,008 [§]
CPC 2	0,47 [0,22-0,99]		28 [20-37]	
CPC 3	0,43 [0,23-0,79]		26 [20-38]	
CPC 4	-		-	
CPC 5	1,57 [0,78-3,86]		29 [22-41]	
CPC à 3 mois	(N=262)		(N=256)	
CPC 1	0,19 [0,11-0,35]	<0,0001*	22 [18-31]	0,007 [§]
CPC 2	0,47 [0,27-1,01]		29 [21-40]	
CPC 3	0,52 [0,20-0,90]		24 [19-36]	
CPC 4	-		-	
CPC 5	1,54 [0,78-3,72]		29 [22-41]	

Tableau 7 PS100B et NSE en fonction du score CPC à la sortie de réanimation, de l'hôpital et à 3 mois après AC

*: différences significatives entre CPC 5 et CPC 1-2-3, et entre CPC 1 et CPC 2

^µ: différences significatives entre CPC 5 et CPC 1-2-3

[§]: différences significatives entre CPC 5 et CPC 1

L'évolution de la PS100B en fonction du devenir neurologique est décrite dans la **Figure 2** et la **Figure 3** (score CPC à 3 mois après AC). Les valeurs de PS100B diminuaient significativement au cours du temps. Des résultats équivalents étaient retrouvés pour les scores CPC à la sortie de l'hôpital.

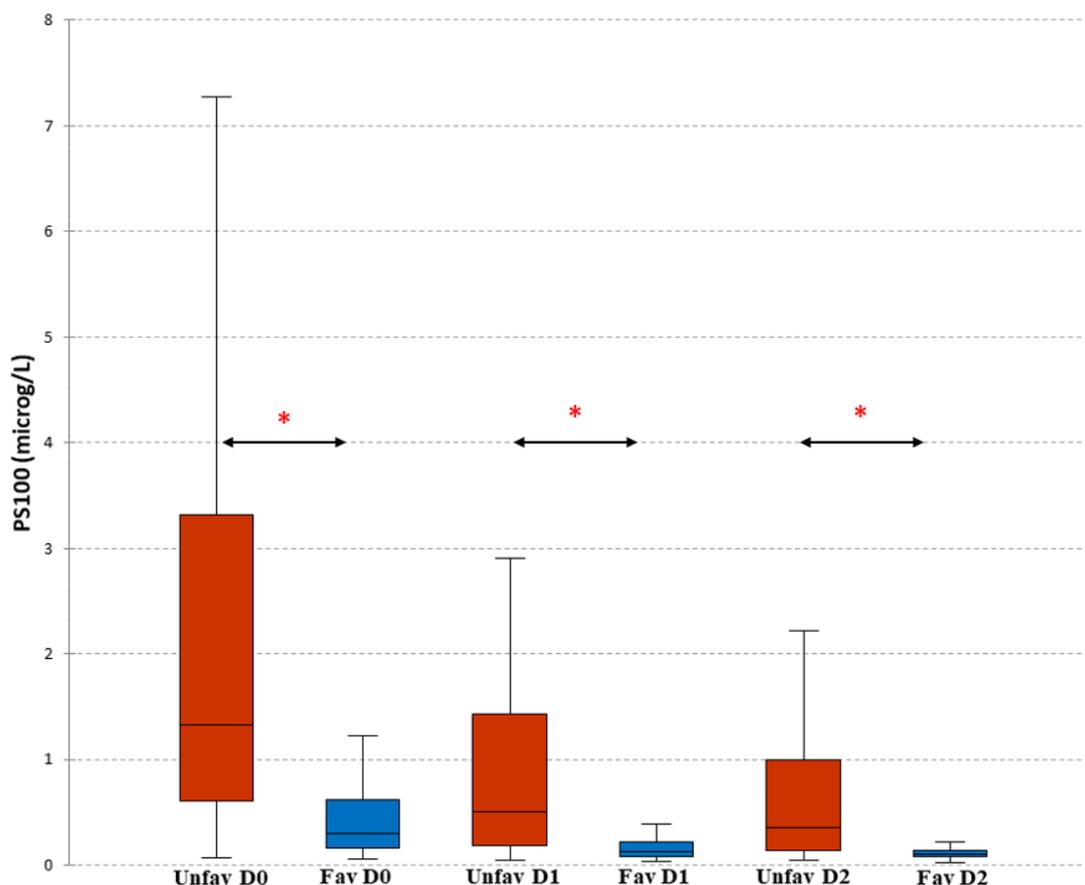


Figure 2 PS100B à J0, J1 et J2 en fonction du devenir à la sortie de l'hôpital

* représente une différence significative $p < 0,01$

Les séries de mesures de PS100B entre J0 (n=278), J1 (n=251) et J2 (n=239) sont présentées dans le **Tableau 8**. Une valeur ascendante de PS100B entre J0 et J1 était statistiquement associée à un devenir défavorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois après l'AC ($p=0,0001$ et $p=0,001$ respectivement). Un seul patient avec une valeur ascendante de PS100B entre J0 et J1 avait un devenir favorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois. Des résultats similaires étaient retrouvés pour les valeurs de PS100B ascendantes entre J0 et J2, mais pas entre J1 et J2.

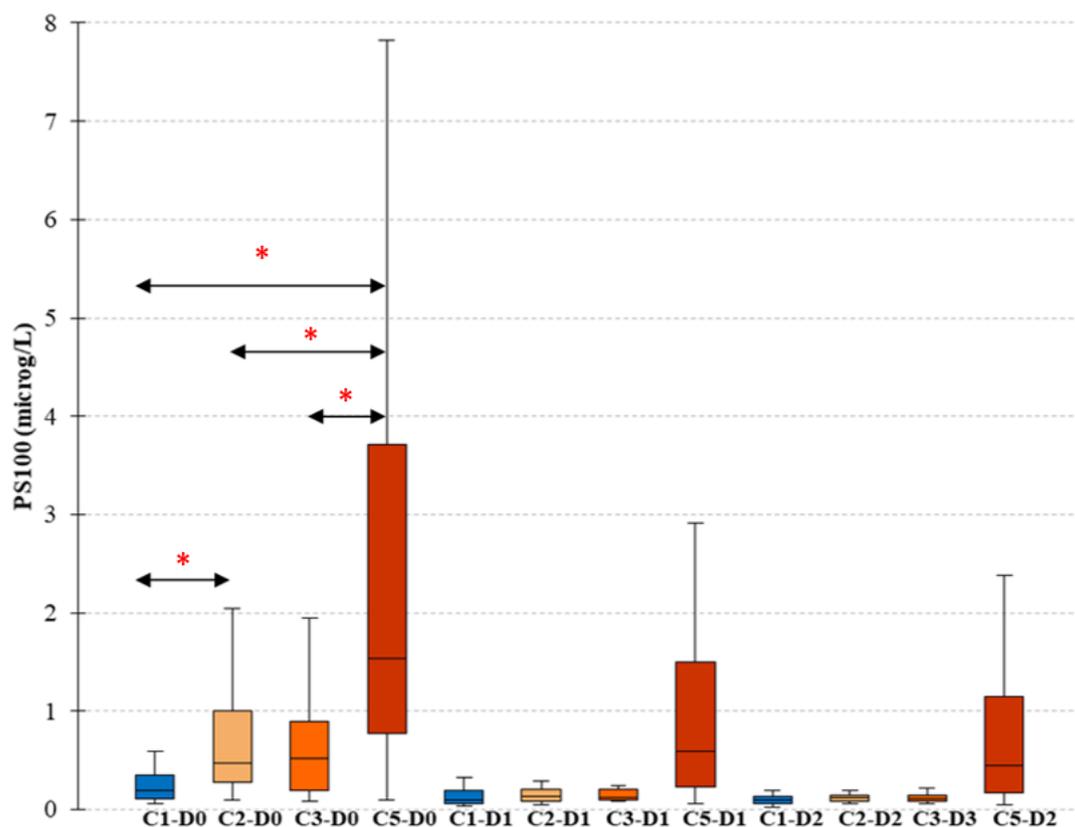


Figure 3 PS100B au cours du temps en fonction du score CPC à 3 mois après AC

* représente une différence significative $p < 0,01$

Delta PS100B	Favorable sortie de l'hôpital	Défavorable sortie de l'hôpital	p	Favorable à 3 mois	Défavorable à 3 mois	p
Δ PS100B J0-1 neg.	1*	23	0,0001	1*	23	0,001
Δ PS100B J0-1 pos.	62	84		51	84	
Δ PS100B J0-2 neg.	4	27	0,002	4	26	0,006
Δ PS100B J0-2 pos.	65	89		56	87	
Δ PS100B J1-2 neg.	27	42	0,75	23	41	0,74
Δ PS100B J1-2 pos.	43	77		37	77	

Tableau 8 Différences des valeurs de PS100B à J0, J1 et J2 en fonction du devenir favorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois

Δ PS100B J0-1 représente la différence entre le premier prélèvement à J0 (n=278) et celui à J1 (n=251) ; Δ PS100B J0-2 représente la différence entre le premier prélèvement à J0 et celui à J2 (n=239) ; Δ PS100B J1-2 représente la différence entre le prélèvement à J1 et celui à J2.

Pos. représente une diminution de la PS100B entre les deux prélèvements. Neg. représente une augmentation de la PS100B entre les deux prélèvements.

* la valeur de PS100B pour ce patient était de 0,102 μ g/L à J0 et de 0,123 μ g/L à J1.

b. Courbes ROC

Les courbes ROC des différents biomarqueurs étudiés, selon le jour de prélèvement, sont présentées dans l'**Annexe 1** pour le devenir à la sortie de l'hôpital et dans l'**Annexe 2** pour le devenir à 3 mois.

Les aires sous la courbe (AUC) pour prédire le devenir à l'hôpital pour chaque biomarqueur sont présentées dans la **Figure 4**.

A J0, l'AUC de la PS100B pour prédire le devenir à la sortie de l'hôpital était 0,80 (IC_{95%} [0,75-0,86]), supérieure à celles des autres biomarqueurs ($p < 0,0001$). L'AUC pour le pH était 0,63 (IC_{95%} [0,57-0,69]), pour la créatininémie 0,62 (IC_{95%} [0,56-0,68]), pour la lactatémie 0,69 (IC_{95%} [0,63-0,75]) et pour la NSE 0,59 (IC_{95%} [0,52-0,66]). Des résultats similaires étaient retrouvés pour prédire le devenir à 3 mois, avec la meilleure AUC pour la PS100B à 0,83 (IC_{95%} [0,78-0,88]).

A J1, la meilleure AUC pour prédire le devenir à la sortie de l'hôpital était retrouvée pour la PS100B (0,80 IC_{95%} [0,75-0,86]), suivie de la NSE (0,77 IC_{95%} [0,72-0,83]), comparativement aux autres biomarqueurs. Des résultats identiques étaient retrouvés à 3 mois pour la PS100B, mais pas pour la NSE.

A J2, les AUC de la PS100B et de la NSE étaient supérieures à celles des autres biomarqueurs pour l'évaluation du pronostic neurologique à la sortie de l'hôpital. Ces résultats étaient similaires à 3 mois. Il n'y avait pas de différence significative entre les trois AUC de PS100B à J0, J1 et J2, alors qu'il y avait des différences significatives entre les AUC de NSE à J0 et NSE à J1 et J2 ($p < 0,0001$).

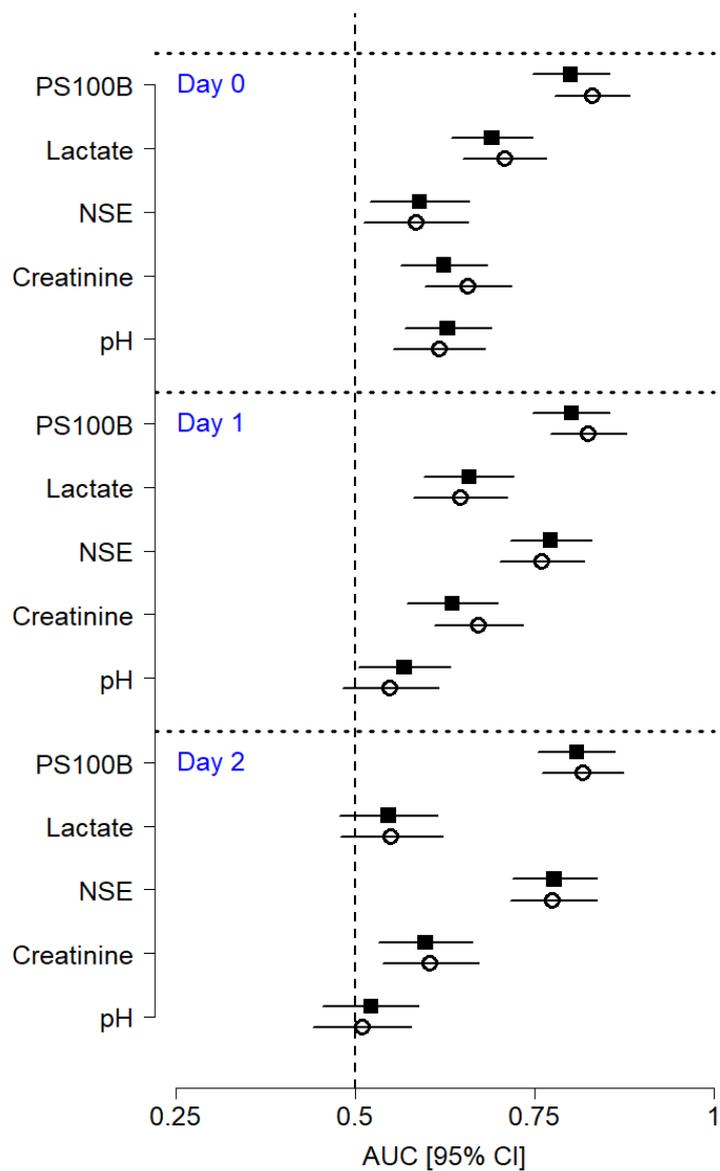


Figure 4 Forest plot représentant les AUC des différents biomarqueurs à J0, J1 et J2 pour prédire le devenir neurologique à la sortie de l'hôpital (carrés) et à 3 mois (ronds)

c. Analyses de sensibilité

La sensibilité, spécificité, et les valeurs prédictives (positives et négatives) pour la PS100B J0 sont détaillées dans le **Tableau 9** et la **Figure 5**.

Une valeur seuil de 3,78 $\mu\text{g/L}$ à J0 permettait de classer correctement 41 patients sur 278 avec un devenir défavorable à la sortie de l'hôpital, spécificité à 99% ($\text{IC}_{95\%}$ [94-99]) et VPP de 98% (1 faux positif).

Une valeur seuil à 0,62 µg/L à J0 était la plus précise, avec une somme sensibilité + spécificité à 1,5.

PS100B J0 (µg/L)	Spécificité	Sensibilité	VPN	VPP	VN (n)	VP (n)	FN (n)	FP (n)
0,061	0,01	1,00	1,00	0,65	1	181	0	96
0,069	0,04	1,00	1,00	0,66	4	181	0	93
0,070	0,04	0,99	0,80	0,66	4	180	1	93
0,091	0,10	0,99	0,83	0,67	10	179	2	87
0,104	0,12	0,98	0,75	0,68	12	177	4	85
0,122	0,16	0,97	0,73	0,68	16	175	6	81
0,156	0,26	0,95	0,74	0,70	25	172	9	72
0,228	0,41	0,92	0,74	0,75	40	167	14	57
0,273	0,46	0,90	0,71	0,76	45	163	18	52
0,279	0,47	0,88	0,69	0,76	46	160	21	51
0,296	0,48	0,87	0,67	0,76	47	158	23	50
0,539	0,71	0,77	0,62	0,83	69	139	42	28
0,623	0,75	0,75	0,61	0,85	73	135	46	24
0,755	0,77	0,70	0,58	0,85	75	127	54	22
0,811	0,79	0,66	0,55	0,86	77	119	62	20
1,030	0,85	0,58	0,52	0,88	82	105	76	15
1,430	0,90	0,48	0,48	0,90	87	86	95	10
1,840	0,91	0,42	0,46	0,89	88	76	105	9
2,040	0,94	0,35	0,44	0,91	91	64	117	6
2,450	0,95	0,32	0,43	0,92	92	58	123	5
2,670	0,95	0,30	0,42	0,92	92	55	126	5
2,770	0,96	0,30	0,42	0,93	93	55	126	4
2,790	0,97	0,30	0,43	0,95	94	55	126	3
2,860	0,97	0,29	0,42	0,95	94	52	129	3
2,880	0,98	0,29	0,42	0,96	95	52	129	2
3,740	0,98	0,23	0,40	0,95	95	41	140	2
3,780	0,99	0,23	0,41	0,98	96	41	140	1
3,980	0,99	0,22	0,41	0,98	96	40	141	1
8,500	0,99	0,06	0,36	0,92	96	11	170	1
8,860	1,00	0,06	0,36	1,00	97	11	170	0
9,830	1,00	0,06	0,36	1,00	97	10	171	0
31,940	1,00	0,00	0,35	-	97	0	181	0

Tableau 9 Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives pour la PS100B à J0 pour prédire le devenir à la sortie de l'hôpital (N=278)

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; VN : vrai négatif ; VP : vrai positif ; FN : faux négatif ; FP : faux positif.

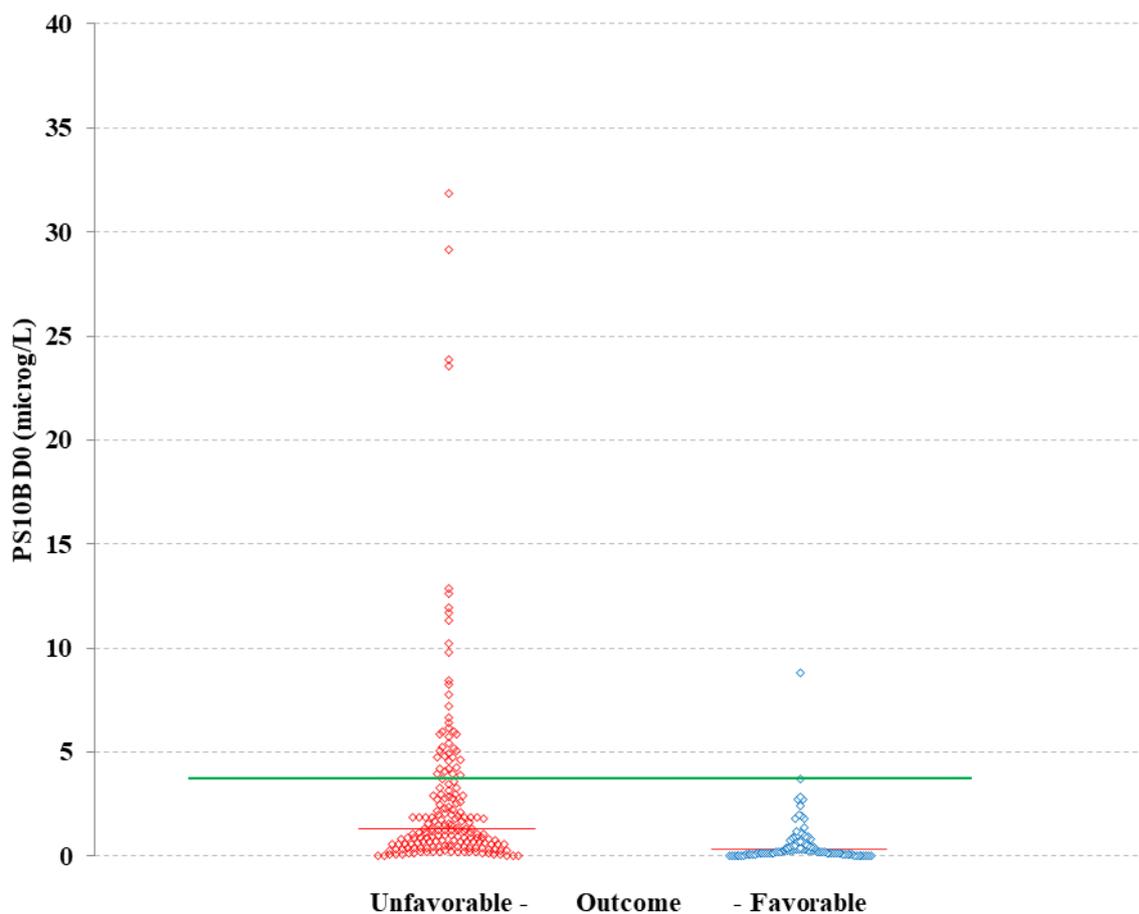


Figure 5 PS100B à J0 selon le devenir – la barre horizontale représente le seuil à 3,78 µg/L.

6. Facteurs indépendants associés à la Protéine S-100B à J0

a. Analyse univariée associée à la Protéine S-100B à J0

Les résultats de l'analyse univariée montrant les facteurs statistiquement corrélés à la valeur de PS100B à J0 sont présentés dans le **Tableau 10**. Notons que les CPK et l'IMC n'étaient pas associés à la valeur de PS100B à J0 dans l'analyse univariée.

Variable	p (univarié)	N
Âge, années	<0,0001	278
Sexe masculin, no. (%)	0,0001	278
IMC, kg/m ²	0,125	235
Poids, kg	0,813	271
Taille, cm	0,0004	236
Diabète, no. (%)	0,193	276

Coronaropathie, no. (%)	0,740	274
HTA, no. (%)	0,096	275
Insuffisance cardiaque, no. (%)	0,798	267
AVC, no. (%)	0,262	276
AOMI, no. (%)	0,732	276
Insuffisance respiratoire chronique, no. (%)	0,541	276
Insuffisance rénale chronique, no (%)	0,122	275
Arrêt extrahospitalier, no. (%)	0,708	278
Témoin, no. (%)	0,483	278
Réanimation par témoin, no. (%)	0,130	278
Rythme initial choquable, no. (%)	<0,0001	277
« No-flow », min	0,268	273
« Low-flow », min	<0,0001	278
Adrénaline, mg (bolus IVD)	<0,0001	274
Adrénaline, mg (IVSE)	<0,0001	266
Nombre de CEE, no. (%)	<0,0001	278
Cause cardiaque principalement responsable de l'AC, no. (%)	<0,0001	278*
Au moins une cause cardiaque responsable de l'AC, no. (%)	<0,0001	278
Coronarographie, no. (%)	<0,0001	278 ^u
Occlusion coronaire responsable de l'AC, no. (%)	<0,0001	185
Angioplastie, no. (%)	0,003	185
FEVG initiale, %	0,384	172
Ballonnet de contre-pulsion aortique, no. (%)	0,071	278
SAPS II	<0,0001	276
Choc post-ressuscitation, no. (%)	<0,0001	276
EER, no. (%)	0,004	276
CCT 32-34°C, no (%)	0,002	275
Pneumonie précoce, no. (%)	0,147	277
Convulsions cliniques, no. (%)	0,451	276
Etat de mal à l'EEG, no. (%)	0,458	257
Foie de choc, no. (%)	0,001	276

CIVD, no (%)	<0,0001	274
Lactate J0, mMol/L	<0,0001	274
pH artériel J0	<0,0001	268
HCO₃⁻ J0, mMol/L	<0,0001	268
Créatinine J0, μMol/L	<0,0001	275
Urée J0, mMol/L	0,003	273
NSE J0, μg/L	<0,0001	269
CPK J0, UI/L	0,823	256
Haptoglobine J0, mg/dL	0,596	47
D-dimères J0, μg/L	<0,0001	186
Plaquettes J0, /mm³	0,095	275
Leucocytes J0, /mm³	0,060	273
Hémoglobine J0, g/dL	<0,0001	273
Bilirubine J0, μmol/L	0,619	273
P. Alc. J0, UI/L	<0,0001	273
GGT J0, UI/L	0,021	271
ALAT J0, UI/L	0,011	272
ASAT J0, UI/L	<0,0001	273
Glycémie J0, mMol/L	0,052	240
Fibrinogène J0, g/L	0,992	266
TP J0, %	<0,0001	274
PaCO₂ J0, mmHg	0,724	267
PaO₂ max. J0, mmHg	0,263	268
PaO₂ avec pire PaO₂/FiO₂ J0, mmHg	0,005	262
BNP J0, pg/mL	0,002	261
Troponine I J0, μg/L	0,201	272
Protéïnémie J0, mg/L	<0,0001	263
PCT J0, μg/L	0,106	146
CRP J0, mg/L	0,005	202
Natrémie (maximale) J0, mMol/L	0,018	277
Natrémie (minimale) J0, mMol/L	0,867	277
Kaliémie (maximale) J0, mMol/L	0,003	277

Kaliémie (minimale) J0, mMol/L	0,114	277
PAD J0, mmHg	<0,0001	254
PAS J0, mmHg	<0,0001	254
FC J0, c/min	<0,0001	254
Diurèse J0, L	<0,0001	254

Tableau 10 Analyse univariée des variables associées à la valeur de PS100B à J0

*: différence significative entre cause cardiaque *versus* respiratoire, neurologique et autre ($p < 0,0001$) ; et différence significative entre cause toxique et autre cause ($p < 0,0001$)

[#]: différences significatives entre coronarographie réalisée et coronarographie non réalisée

b. Analyse multivariée associée à la Protéine S-100B à J0

Les résultats du modèle multivarié sont présentés dans le **Tableau 11**. La valeur de PS100B à J0 était corrélée à la NSE à J0, à la présence d'un rythme cardiaque initial non choquable et à un faible taux de protéine plasmatique ($p \leq 0,0002$, $R^2 = 0,614$).

Variable	Paramètre estimé	Déviations standard
Constante	3,524	
Rythme initial choquable, no. (%)	- 1,410	0,325
Protéines plasmatiques J0, mg/L	- 0,063	0,017
NSE J0, µg/L	0,072	0,004

Tableau 11 Analyse multivariée des variables associées à la valeur de PS100B J0, $R^2 = 0,614$

Discussion

1. Résultats principaux

Les résultats principaux de l'étude peuvent être résumés ainsi :

1. La PS100B à l'admission en réanimation, dosée à 220 minutes de la RACS en médiane, était statistiquement associée à la survie, au score CPC 1 et au devenir neurologique favorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois après l'AC ;
2. A J0, la PS100B était le biomarqueur le plus adapté pour prédire correctement la survie et le devenir neurologique favorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois après l'AC, par comparaison des courbes ROC avec la lactatémie, la créatininémie, le pH sanguin et la NSE ;
3. La PS100B et la NSE à J1 et J2 étaient très discriminantes pour prédire la survie et le devenir neurologique à la sortie de l'hôpital et à 3 mois après l'AC ;
4. Une augmentation de la valeur de PS100B entre J0 et J1 était statistiquement associée au devenir neurologique défavorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois après l'AC (1 faux négatif) ;
5. Une valeur seuil de PS100B de 3,78 µg/L permettait de prédire correctement le devenir neurologique défavorable à la sortie de l'hôpital (15% des patients) et à 3 mois (16% des patients) avec 1 faux positif ;
6. Après analyse multivariée, la PS100B à J0, la lactatémie à J0, la durée de « No-Flow », l'absence de rythme initial choquable et la présence de convulsions cliniques, étaient indépendamment associées à la probabilité d'un devenir neurologique défavorable à la sortie de l'hôpital.

2. Forces de l'étude

A notre connaissance, notre étude est la plus grande analyse prédictive évaluant le rôle de la PS100B dès les premières heures post-AC pour prédire le devenir neurologique évalué par le score CPC à la sortie de l'hôpital et à 3 mois après l'AC.

Notre hypothèse initiale était la supériorité de la PS100B par rapport aux biomarqueurs habituels à J0 pour prédire le devenir neurologique. Les cliniciens en charge des patients n'avaient pas connaissance des valeurs de PS100B, contrairement aux autres biomarqueurs et paramètres cliniques décrits. Les décisions thérapeutiques ou de limitations des soins n'étaient donc pas influencées par la valeur de PS100B, ce qui renforce la validité de nos résultats. Ceci permet de

s'affranchir de l'effet de la « prophétie auto-réalisatrice » commun à plusieurs études s'intéressant à la PS100B.

3. Limites de l'étude

Notre étude comporte plusieurs limites.

En raison de son caractère monocentrique, notre étude a une faible validité externe. Cependant, en considérant notre critère d'évaluation principal, cet écueil garantit l'homogénéité des prélèvements et de l'analyse des tests biochimiques. En effet, de grandes variations de valeurs de NSE ont été observées pour les mêmes prélèvements en fonction du laboratoire d'analyse (jusqu'à 36%)⁴⁰. Ceci pourrait également être le cas pour l'analyse de la PS100B⁹. Les différents laboratoires des différents hôpitaux devraient déterminer les valeurs de référence et les seuils de chaque molécule dosée, en fonction du kit d'analyse utilisé. Notons cependant que la méthode ECLIA avec immunoluminescence utilisée dans notre unité est la technique la plus rapportée dans la littérature^{7,24,27,34,37,38}.

Par ailleurs, au sein de notre étude, le premier prélèvement sanguin des biomarqueurs est retardé de 4 heures par rapport à la survenue de l'AC. Ceci s'explique par la stratégie diagnostique exhaustive, précédant l'hospitalisation en réanimation et destinée à déterminer l'étiologie de l'AC, afin d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique^{2,3,22}. En effet, en accord avec les recommandations actuelles, une coronarographie, un scanner cérébral et un angioscanner thoracique étaient réalisés chez 66%, 58% et 44% des patients respectivement. Grâce à cette prise en charge diagnostique précoce, la cause de l'AC a pu être déterminée chez 99% des patients de la cohorte.

Nous avons choisi de limiter le nombre de prélèvements des biomarqueurs aux trois premiers jours suivants la date de l'AC. Notre objectif principal était d'évaluer le rôle de ces biomarqueurs dans la phase précoce post-ressuscitation et non leur place plus à distance de l'AC, ceci ayant déjà été étudié dans plusieurs études passées.

Le choix de nos critères d'exclusion peut être débattu. Principalement nous avons choisi d'exclure les patients qui ont bénéficié d'une CEC précoce. Ce choix apporte selon nous une précision sur l'analyse des biomarqueurs, car il a déjà été démontré que la valeur de certains biomarqueurs comme la NSE pouvait être modifiée chez les patients avec CEC ou épuration extrarénale⁴. Par ailleurs, nous avons décidé d'inclure les AC intrahospitaliers et extrahospitaliers sans distinction. Néanmoins, l'analyse du sous-groupe spécifique des AC extrahospitaliers (n=220) retrouvait des résultats similaires sur le critère de jugement principal.

Notre étude ne propose pas de modèle mathématique comme ont pu le faire Einav et al.^{24,25} Cependant, notre modèle multivarié montre que la PS100B est un paramètre indépendant fortement corrélé au devenir neurologique. D'autres études de validation devraient être conduites pour évaluer l'association de la PS100B avec d'autres biomarqueurs, comme la lactatémie qui est également fortement corrélée au devenir neurologique dans notre cohorte.

Enfin, la reproductibilité de nos résultats peut se trouver limitée en raison du coût du dosage de la PS100B, de la nécessité de la répétition des prélèvements, ainsi que la disponibilité des kits de mesures adaptés dans les laboratoires des différents centres hospitaliers.

4. Comparaison avec d'autres études

a. Pronostic neurologique et biomarqueurs (NSE, PS100B)

Plusieurs études ont déjà évalué l'utilité des biomarqueurs pour prédire le devenir des patients après AC récupéré^{2-1,7-10,19-22}. La NSE semble être plus efficacement corrélée au pronostic neurologique quand elle est dosée après les 24 premières heures de l'AC plutôt qu'à la phase précoce post-ressuscitation^{3,4,7,8}. C'est pourquoi le dosage de la NSE fait partie intégrante des algorithmes des recommandations internationales pour le choix des thérapeutiques (et pas la PS100B). Ainsi, la NSE peut être utilisée au sein d'une approche multimodale décisionnelle entre J2 et J5 post-AC. Cependant, aucune étude n'a permis de définir un seuil fiable à partir duquel le devenir neurologique défavorable peut être établi sans aucun faux positif (que ce soit pour la NSE comme pour la PS100B), particulièrement dans une population traitée par CCT^{4,18,23}.

Avant l'avènement du CCT dans la prise en charge de l'AC, la dernière méta-analyse³² évaluant le devenir neurologique et la PS100B retrouvait un seuil de 5,2 µg/L à 24 heures et 0,7 µg/L à 48 heures pour prédire un score CPC 4-5 sans faux positif. Pour discriminer un score CPC ≥ 3 , le seuil à 24 heures était de 0,76 µg/L et de 0,25 µg/L à 48 heures. Dans ces études les seuils retrouvés variaient considérablement et sans raison apparente, selon la définition choisie de pronostic défavorable ou selon le moment de la mesure (délai entre le prélèvement et le moment de l'AC).

Au sein de cette même méta-analyse³², 3 études de faible niveau de preuves étaient conduites après l'arrivée du CCT, avec respectivement 33, 66 et 75 patients ayant un dosage de PS100B. Deux de ces études trouvaient des seuils de PS100B de 0,18 µg/L et 0,21 µg/L pour prédire le devenir défavorable dans 100% des cas, mais avec une sensibilité de 65% et un taux de faux positif de 47³³. A 48 heures, le seuil décrit de 0,23 µg/L était encore moins précis, avec une sensibilité calculée de 22%³³. En revanche, la PS100B dans les premières 24 heures suivant la

RACS était le meilleur prédicteur de pronostic neurologique favorable, avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 100% (alors que la NSE à 96 heures avait une sensibilité de 57% et une spécificité de 93%)⁷. La troisième étude de cette méta-analyse retrouvait un seuil à 0,3 µg/L à 48 heures, mais avec une sensibilité à 21%³⁴.

Néanmoins aucune de ces études ne dispose d'un échantillon de population de taille suffisante. La plus grande étude en date évaluant la PS100B et le devenir neurologique est une sous-étude de l'étude « TTM »²⁷. Dans cette étude la PS100B est prélevée plus de 24 heures après l'AC et sa valeur ajoutée dans la caractérisation du pronostic neurologique – en plus de la NSE – était décrite comme « modeste ». En conclusion et avec l'appui des résultats d'autres études passées^{4,24}, cette étude renforçait l'idée selon laquelle la NSE était le meilleur biomarqueur pour prédire le devenir neurologique dosée 24 à 48 heures après l'AC. Notre étude confirme, au sein d'une cohorte de grande taille, le rôle important de la NSE pour prédire le devenir neurologique, mais à une phase plus retardée de la prise en charge de l'AC. En revanche, comme aucun biomarqueur n'était analysé dans la phase précoce suivant la RACS, aucune conclusion ne pouvait être tirée avant les résultats de notre étude.

b. Pronostic précoce et PS100B

Plusieurs études se sont intéressées à la PS100B en tant qu'outil pronostique précoce, à l'instar de l'étude de Sandrodi et al.⁴ Dans l'une d'elles, un seuil de PS100B > 0,41 µg/L à 72 heures permettait de prédire la mortalité intrahospitalière chez 77 patients et une valeur élevée de PS100B à l'admission, avec une lactatémie élevée persistant à 72 heures, était significativement associée à la probabilité de décès³⁵. Dans une analyse multivariée et après ajustement sur le rythme initial choquable, une valeur élevée de PS100B à l'admission était négativement associée à la probabilité de survie (OR 0,26 IC_{95%} [0,07-0,86]). Dans une étude de 123 patients traités par CCT, la PS100B à l'admission était significativement associée au devenir à 6 mois après la sortie de l'hôpital, tout comme la NSE et la PS100B à J1³⁶. L'association NSE > 41,1 µg/L et PS100B > 0,461 µg/L à J1 était le paramètre le plus spécifiquement associé au devenir à long terme (spécificité 96%). Malgré cela, ces seuils décrits n'étaient pas adaptés pour discriminer le devenir neurologique. En revanche un score de PS100B > 5,48 µg/L à l'admission permettait de prédire un devenir neurologique défavorable avec une spécificité de 90%.

Une étude de grande taille (184 prélèvements à l'admission) évaluant l'évolution de la NSE et de la PS100B après AC évoquait l'intérêt potentiel de la PS100B dans la phase précoce post-ressuscitation²⁴. Dans cette étude, tandis que la NSE à l'admission ne permettait pas de prédire le devenir neurologique, une valeur de PS100B > 0,92 µg/L à J0 permettait de prédire le devenir

neurologique défavorable avec une spécificité de 90%, ce qui est en accord avec les résultats de notre étude. Dans une seconde étude de la même équipe²⁵ analysant les biomarqueurs à l'admission après AC extrahospitalier (mais avec CCT chez 13% des patients uniquement), les valeurs de PS100B et de NSE à l'admission étaient plus élevées chez les survivants que chez les morts. Leur modèle prédictif de la survie à la sortie de l'hôpital incluant la NSE, la PS100B et la notion de rythme initial choquable – très spécifique – est comparable aux résultats de notre analyse multivariée. Néanmoins, aucun suivi à long terme n'était effectué dans cette analyse et la population étudiée était significativement plus petite que celle présentée dans notre étude.

Mortberg et al. montrent dans leur étude que les valeurs de PS100B étaient augmentées après la RACS, dans le groupe favorable comme dans le groupe défavorable⁷. Cependant les valeurs de PS100B étaient différentes dans les deux groupes, quel que soit le moment d'analyse et même déjà 1 heure après la RACS. Une seconde analyse de la même équipe regroupant 125 patients traités par hypothermie thérapeutique retrouve également la persistance d'une différence dans les valeurs de PS100B dans les deux groupes favorable et non favorable à 6 mois, quel que soit le moment de prélèvement (incluant le prélèvement à l'admission en réanimation)³⁷. Ces résultats sont comparables aux nôtres, à la différence que nous proposons une comparaison des courbes ROC des biomarqueurs dès l'admission et non pas uniquement à partir de 24 heures. Par ailleurs, l'objectif principal de leur étude était d'étudier la valeur pronostique de la GFAP (glial fibrillary acidic protein) et pas de la PS100B.

Une seule étude récente ne retrouve pas de potentiel discriminant satisfaisant pour la PS100B à l'admission³⁸. Cette étude secondaire de l'essai « TTM » comparant 24 et 48 heures de CCT décrit l'évolution de la NSE et de la PS100B dans la phase précoce après la RACS chez 115 patients. Dans le groupe de patients survivants, les valeurs de PS100B et de NSE étaient plus élevées que dans le groupe des non survivants à tout moment de l'analyse, sauf pour le premier prélèvement réalisé directement à l'admission. La valeur initiale médiane de PS100B à l'admission était de 0,83 µg/L [0,63-1,10] *versus* 1,48 µg/L [0,88-2,87] pour le groupe devenir favorable à 6 mois et devenir défavorable à 6 mois respectivement (p=0,15). Pareillement, les AUC des courbes ROC à J0 pour la NSE et la PS100B étaient inférieures à celles calculées à J1 et J2. Cependant, et selon les auteurs eux-mêmes, la faible taille de leur échantillon limite grandement l'interprétation de leurs résultats. Effectivement, des seuils de PS100B à l'admission $\geq 4,32$ µg/l et $\geq 5,46$ µg/L avaient des spécificités de 96% et 97% respectivement, avec des taux de faux positifs de 5% et 1% respectivement. Ces données sont proches de nos résultats.

Ainsi, les résultats de notre étude sont concordants avec la littérature sur les biomarqueurs et précisent encore plus le rôle potentiel de la PS100B pour l'évaluation du pronostic neurologique précoce dès la phase aiguë de l'AC.

La demi-vie de la PS100B est de 2 heures environ et son poids moléculaire de 21 kDa, tandis que la NSE a une demi-vie de 24 heures et un poids moléculaire de 78 kDa^{23,24}. Ces données biochimiques pourraient expliquer en partie les différences observées entre la NSE et la PS100B en cas de rupture de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique, avec un passage précoce de la PS100B dans le flux sanguin. Les recommandations internationales rappellent bien qu'il ne faut pas décider de LATA en se basant uniquement sur un facteur pronostique^{2,3}. La recherche du pronostic précoce est grevée d'un risque de faux positifs important. Cependant, 16% de nos patients étaient correctement classés comme patients ayant un devenir défavorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois (seuil de PS100B de 3,78 µg/L, Sp 99%, VPP 98%). Notre objectif n'est pas de proposer un moyen de limiter les traitements dès la phase aiguë de l'AC mais de cibler dès l'admission les patients avec un pronostic neurologique défavorable. Comme précisé précédemment dans notre étude, la compréhension de la cinétique de la PS100B et des autres paramètres associés à la valeur initiale de la PS100B est nécessaire.

c. Séries de mesures de PS100B

En accord avec les recommandations internationales, les mesures répétées et itératives de la NSE sont nécessaires pour détecter une tendance dans l'évolution de sa valeur et ainsi réduire le risque de faux positifs^{2,3}. Alors que cet aspect est bien établi pour les mesures de NSE^{3,8-10}, peu d'études se sont intéressées à cette problématique concernant la PS100B, de surcroît dans une large cohorte de patients traités par CCT. La première étude faisant état de prélèvements répétés de PS100B date de 2001³⁹. Dans cette étude des séries de prélèvements étaient réalisées toutes les 15 minutes pendant la première heure, puis chaque 6 heures pendant les premières 24 heures suivant l'AC (343 mesures pour 66 patients). Ces premiers résultats retrouvaient des différences dans la valeur de PS100B au cours du temps, sur le critère de jugement « dommage cérébral » et ce dès 30 minutes après réalisation de la réanimation cardio-pulmonaire. L'odd ratio pour « dommage cérébral » était de 15 (IC_{95%} [2,02-111,22]) si la valeur de PS100B était élevée 2 heures après l'AC. Un seuil de 1,10 µg/L à 48 heures de l'AC avait une spécificité de 100% pour le diagnostic de « dommage cérébral ». La valeur prédictive positive de PS100B 2 heures après l'AC était de 79% pour le critère de survie à 14 jours et la valeur prédictive négative était de 100% (p=0,01). Cette étude présente de nombreuses limites, ayant tout d'abord été conduite avant l'avènement du

CCT, puis en raison de la définition vague de « dommage cérébral » et à cause des thérapeutiques de l'époque non adaptées aux recommandations actuelles.

Dans l'étude de Duez et al.³⁸, la variation de la NSE depuis l'admission jusqu'à J2 était corrélée au devenir et une diminution significative des valeurs de NSE durant les premières 24 heures suivant l'admission était objectivée (ce qui n'était pas le cas pour la PS100B). Néanmoins, dans le groupe avec un devenir favorable, la NSE et la PS100B diminuaient significativement au cours des premières 24 heures suivant l'AC. Ces résultats non concordants à ceux de notre étude peuvent être expliqués par la faible population de leur étude, même si d'autres études –de petites tailles également – ont aussi montré des telles variations de PS100B^{7,24,37}. Dans 2 études Suédoises, la valeur de PS100B diminuait dans le groupe avec un devenir favorable et augmentait dans le groupe avec un devenir neurologique défavorable, même si les différences absolues et les significativités statistiques ne sont pas rapportées^{7,37}.

L'étude d'Einaiv et al.²⁴ retrouve des résultats comparables à ceux de notre étude, avec une forte décroissance de la valeur de PS100B entre J0 et J3, tandis que la décroissance entre J1 et J3 était moins prononcée. Notons néanmoins que le nombre exact de patients avec une augmentation ou une diminution de la valeur de PS100B selon le critère de jugement n'est pas décrit dans l'étude. Notre étude propose une autre approche au sein d'une grande cohorte de patients consécutifs et insiste sur l'importance d'analyser la PS100B dès que possible après la RACS. En effet, la PS100B prélevée dans les premières heures après l'AC diminuait au cours du temps et ce quel que soit le groupe dans lequel elle était étudiée (devenir neurologique favorable ou non favorable). Seul un patient avec un devenir favorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois avait une valeur de PS100B en augmentation entre J0 et J1. Ainsi, notre étude est actuellement la plus grande étude confirmant le rôle majeur de la PS100B et de ses mesures répétées dans la phase aiguë post-AC, pour prédire le devenir neurologique à court et à long terme.

Enfin, le dernier écueil de l'interprétation de la PS100B réside dans le risque technique de mesure. En effet, la congélation des prélèvements pourrait biaiser la mesure de la valeur de PS100B, ce qui peut être reproché à plusieurs études. Dans notre étude cependant, les prélèvements étaient transportés directement au laboratoire d'analyse de l'hôpital et analysés sans congélation.

d. Autres biomarqueurs

Plusieurs scores diagnostiques mesurés dès l'admission des patients ont été validés, principalement pour faciliter la détermination du pronostic ou la classification des AC dans de larges cohortes de patients, comme les scores « OHCA », « CAHP » ou « CAST »^{11,15,17}. En dehors des données anamnestiques habituelles (rythme cardiaque choquable ou non, délai entre l'AC et

la RACS), des données biologiques permettent d'affiner la prédiction du devenir. Les biomarqueurs les plus fréquents au sein de ces scores sont le pH artériel, la lactatémie et la créatininémie. Dans notre étude, ces trois biomarqueurs étaient fortement corrélés à la survie et au devenir neurologique à la sortie de l'hôpital et à 3 mois après l'AC. Cependant, les AUC de ces trois biomarqueurs à J0 étaient significativement inférieures à celle de la PS100B à J0, la lactatémie ayant la seconde meilleure AUC, derrière la PS100B. A notre connaissance, notre étude est la première étude à comparer simultanément ces biomarqueurs par analyse des courbes ROC. De façon intéressante, la PS100B et la lactatémie à J0 étaient corrélées au devenir favorable à la sortie de l'hôpital dans l'analyse multivariée. Ces deux biomarqueurs pourraient donc avoir une place de choix dans la considération des scores pronostiques réalisés dès la phase précoce après l'AC (dans les premières 24 heures).

La lactatémie, le pH artériel et la créatininémie ont déjà été évalués dans plusieurs études après AC¹¹⁻¹⁷. Dans notre étude cependant, seule la créatininémie restait statistiquement associée au devenir favorable jusqu'à J2, tandis que le pH artériel n'était plus associé au devenir dès J1 et que la lactatémie n'était plus associée au devenir à partir de J2, comparativement à la PS100B et la NSE. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature sur la lactatémie et ses variations au cours du temps^{13,16}, à l'exception de l'étude de Dell'Anna et al.¹⁶ dans laquelle une association entre lactatémie à J2 et devenir favorable persistait (quoiqu'avec une corrélation plus faible). Les valeurs de créatininémie semblent également rester corrélées au pronostic, comme au sein de notre étude¹². Comme le montre la comparaison des courbes ROC au cours des trois premiers jours, il existe un effet de chevauchement des biomarqueurs analysés, entre les deux groupes d'intérêt et au cours du temps. Ceci suggère que le pH artériel et la lactatémie pourraient être d'intéressants outils pronostiques à la phase précoce de l'AC, mais moins adaptés par la suite. Enfin, l'étude de ces courbes montre que la NSE à J1 et J2 apporte une valeur ajoutée, sa spécificité augmentant de J1 à J2, comme il en a déjà été discuté précédemment.

Ainsi, au regard de nos résultats et des données de la littérature, la NSE ne semble pas être un biomarqueur adapté pour déterminer le pronostic neurologique en phase précoce après AC. En revanche, d'autres biomarqueurs d'intérêt comme la PS100B pourraient être incorporés dans des scores pronostiques réalisés précocement après l'AC.

5. Pistes de recherche futures

De futures études restent nécessaires avant de généraliser le recours au dosage de la PS100B pour prédire le devenir neurologique à la phase aiguë post-AC.

Des revues de la littérature, avec analyses de type méta-analyses regroupant les études avec des valeurs de PS100B disponibles, pourraient être réalisées afin de confirmer le rôle de ce biomarqueur pour prédire le devenir neurologique.

Par ailleurs, des études multicentriques prospectives sont nécessaires pour confirmer les résultats de notre étude monocentrique.

Enfin, cette étude pourrait ouvrir la voie à des analyse médico-économiques importantes afin de généraliser le recours au dosage de la PS100B.

Conclusion

Dans notre étude de cohorte monocentrique prospective, la PS100B à J0 était le biomarqueur le plus précis pour prédire le devenir neurologique à la sortie de l'hôpital et le seul biomarqueur avec un fort pouvoir discriminant conservé jusqu'à 3 jours après l'AC. Quinze pourcents des patients de notre cohorte étaient correctement classés dès la phase aiguë en post-AC, comme ayant un devenir neurologique défavorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois. Une élévation secondaire de la valeur de PS100B au décours de mesures itératives permettait également de préciser le pronostic neurologique comme défavorable. Les facteurs prédictifs retrouvés dans l'analyse multivariée (la présence d'un rythme initial choquable, la durée de réanimation initiale, la présence de convulsions cliniques, la lactatémie à J0) en association avec la valeur de PS100B à J0 pourraient être une aide à la prise de décision thérapeutique dans la phase aiguë après AC.

BIBLIOGRAPHIE

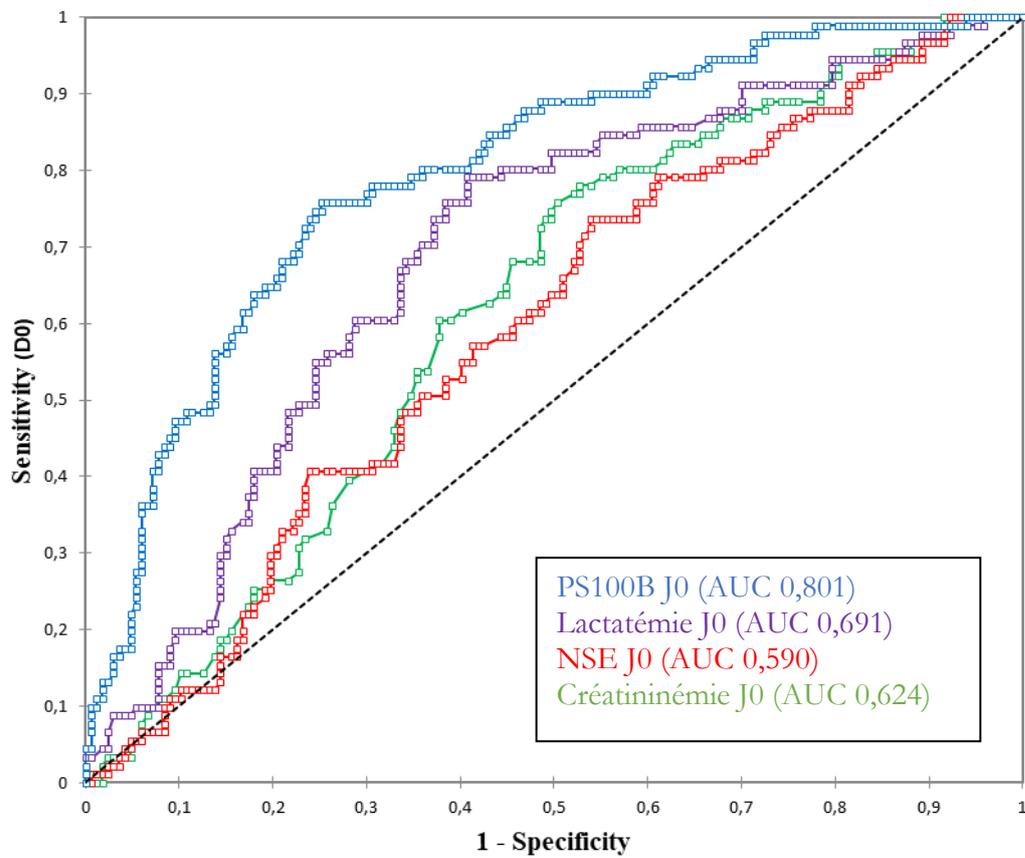
- [1] Koenraad G. Monsieurs, Jerry P. Nolan, Leo L. Bossaert, Robert Greiff, Ian K. Maconochie, Nikolaos I. Nikolaou, Gavin D. Perkins, Jasmeet Soar, Anatolij Truhlár, Jonathan Wyllie, David A. Zideman, on behalf of the ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015;95:951-80.
- [2] Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, Jost D, Dumas F, Deye N, Beganton F, Empana JP, Chazelle E, Cariou A, Jouven X. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC). *Intensive Care Med*. 2014;40:846-54.
- [3] Jerry P. Nolan, Jasmeet Soar, Alain Cariou, Tobias Cronberg, Véronique R.M. Moulaert, Charles D. Deakin, Bernd W. Bottiger, Hans Friberg, Kjetil Sundej, Claudio Sandroni. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015. Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation. *Resuscitation* 2015;95 :202-22
- [4] Sandroni C, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Part 2: Patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1324-38.
- [5] Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;67:203-10.
- [6] Rossetti AO, Koenig MA. Prognostication after cardiac arrest: a tale of timing, confounders, and self-fulfillment. *Neurology*. 2011;77:1324-5.
- [7] Mörtberg E, Zetterberg H, Nordmark J, Blennow K, Rosengren L, Rubertsson S. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation*. 2011;82:26-31.
- [8] Stammet P, et al. Neuron Specific Enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2104-14.
- [9] Vondrakova D, Kruger A, Janotka M, Malek F, Dudkova V, Neuzil P, Ostadal P. Association of neuron-specific enolase values with outcomes in cardiac arrest survivors is dependent on the time of sample collection. *Crit Care* 2017;21:172.
- [10] Wiberg S, Hassager C, Stammet P, et al. Single versus serial measurements of Neuron-Specific Enolase and prediction of poor neurological outcome in persistently unconscious patients after out-of-hospital cardiac arrest – A TTM-trial substudy. *Plos One*. 2017; 12:e0168894.

- [11] Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, Laurent I, Dabbane H, Hantala F, Rhaoui A, Thuong M, Monchi M. Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score. *Eur Heart J*. 2006;27:2840-5.
- [12] Hasper D, von Haehling S, Storm C, Jörres A, Schefold JC. Changes in serum creatinine in the first 24 hours after cardiac arrest indicate prognosis: an observational cohort study. *Crit Care*. 2009;13:R168.
- [13] Kliegel A, Losert H, Sterz F, Holzer M, Zeiner A, Havel C, Laggner AN. Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:274-9.
- [14] Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Watanabe E, Tateishi Y, Nakanishi K, Kitamura N, Satoh Y, Hirasawa H. Blood ammonia and lactate levels on hospital arrival as a predictive biomarker in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2011;82:404-9.
- [15] Maupain C, Bougouin W, Lamhaut L, Deye N, Diehl JL, Geri G, Perier MC, Beganton F, Marijon E, Jouven X, Cariou A, Dumas F. The CAHP (Cardiac Arrest Hospital Prognosis) score: a tool for risk stratification after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J*. 2016;37:3222-8.
- [16] Dell'Anna A, Sandroni C, et al. Prognostic implications of blood lactate concentrations after cardiac arrest: a retrospective study. *Ann Intensive Care*. 2017;7:101.
- [17] Nishikimi M, et al. A novel scoring system for predicting the neurological prognosis prior to the initiation of induced hypothermia in cases of post-cardiac arrest syndrome: the CAST score. *Scandinavian J Trauma, Resuscitation Emerg Medicine*. 2017;25:49.
- [18] Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Abe R, Tateishi Y, Hattori N, Shimada T, Hirasawa H. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Critical Care*. 2009;13:R121.
- [19] Rosén H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Stroke. Increased Serum Levels of the S-100 Protein Are Associated With Hypoxic Brain Damage after CA. 1998;29:473-7.
- [20] Deye N, Vincent F, Michel P, Ehrmann S, da Silva D, Piagnerelli M, Kimmoun A, Hamzaoui O, Lacherade JC, de Jonghe B, Brouard F, Audoin C, Monnet X, Laterre PF; for the SRLF Trial Group. Changes in cardiac arrest patients' temperature management after the 2013 "TTM" trial: results from an international survey. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):4.
- [21] Derwall M, Stoppe C, Brücken D, Rossaint R, Fries M. Changes in S-100 protein serum levels in survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia: a prospective, observational study. *Critical Care* 2009;13:R58.
- [22] Shinozaki et al. Serum S100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*; 2009;80:870-5.

- [23] Wojtczak-Soska K, Lelonek M. S-100B protein: An early prognostic marker after cardiac arrest. *Cardiol J*. 2010;17(5):532-6.
- [24] Einav S, Kaufman N, Algur N, Kark JD. Modeling Serum Biomarkers S100 Beta and Neuron-Specific Enolase as Predictors of Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. An Aid to Clinical Decision Making. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:304-11.
- [25] Einav S, et al. Brain biomarkers and management of uncertainty in predicting outcome of cardiopulmonary resuscitation: A nomogram paints a thousand words. *Resuscitation* 2013;84:1083-8.
- [26] Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation*. 2009;80:784-9.
- [27] Stamat P, Dankiewicz J, Nielsen N, et al. Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *Critical Care*. 2017;21:153.
- [28] Voicu S, Deye N, Malissin I, Vigué B, Brun PY, Haik W, Champion S, Megarbane B, Sideris G, Mebazaa A, Carli P, Manivet P, Baud FJ. Influence of α -stat and pH-stat blood gas management strategies on cerebral blood flow and oxygenation in patients treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a crossover study. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1849-61.
- [29] Goury A, Poirson F, Chaput U, Voicu S, Garçon P, Beeken T, Malissin I, Kerdjana L, Chelly J, D, Oueslati H, Ekherian JM, Marteau P, Vicaut E, Megarbane B, Deye N. Targeted temperature management using the "Esophageal Cooling Device" after cardiac arrest (the COOL study): A feasibility and safety study. *Resuscitation*. 2017;121:54-61.
- [30] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369: 2197-206.
- [31] Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, Berg RA, Bhanji F, Biarent D, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation*. 2015 29;132:1286-300. *Resuscitation*. 2015;96:328-40.
- [32] Sandroni C, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Part 1: Patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1310-23.
- [33] Tianen M, Roine RO, Pettila V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Stroke*. 2003;34:2881-86.

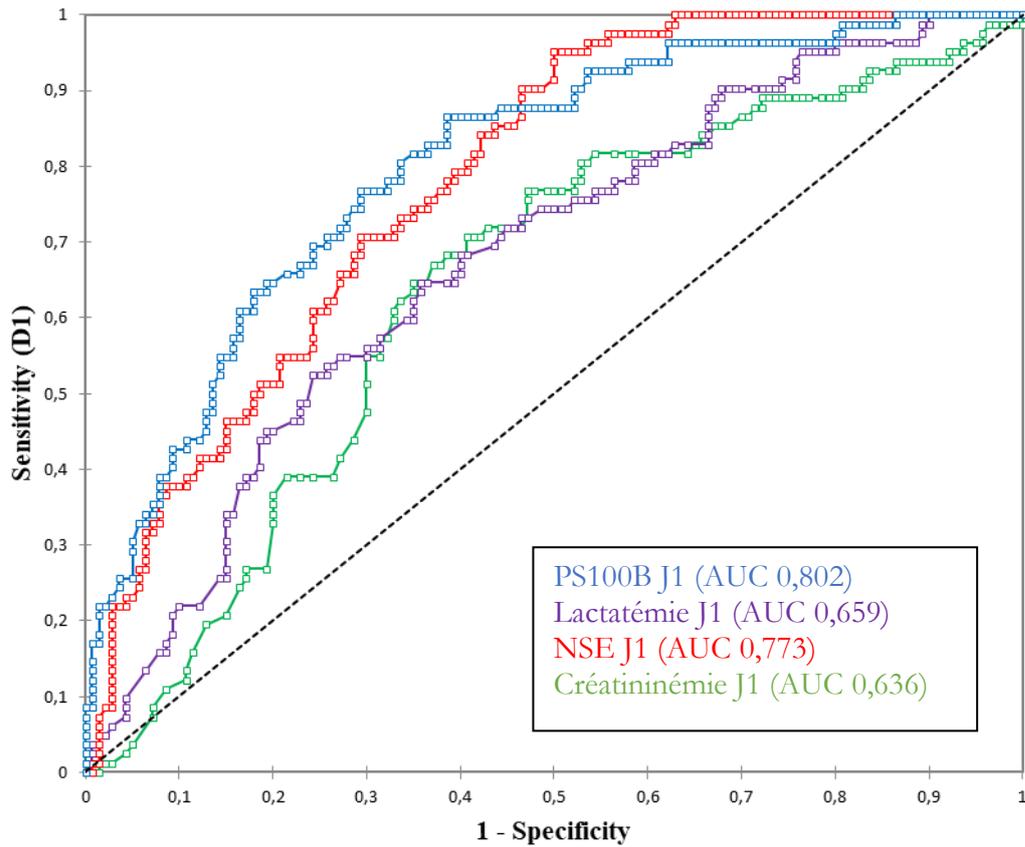
- [34] Stammet P, et al. Modeling Serum level of S100B and Bispectral Index to predict outcome after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:851-8.
- [35] Calderon LM, et al. Combining NSE and S100B with clinical examination findings to predict survival after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:1025-9.
- [36] Zellner T, Gärtner R, Schopohl J, Angstwurm M. NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:1382-86.
- [37] Larsson IM, et al. Post-cardiac arrest serum levels of glial fibrillary acidic protein for predicting neurological outcome. *Resuscitation*. 2014;85:1654-61.
- [38] Valdemar Duez CH, et al. Neuron-specific enolase and S-100b in prolonged targeted temperature management after cardiac arrest: A randomised study. *Resuscitation*. 2018;122:79-86.
- [39] Bottiger BW, et al. Astroglial Protein S-100 Is an Early and Sensitive Marker of Hypoxic Brain Damage and Outcome After Cardiac Arrest in Humans. *Circulation*. 2001;103:2694-98.
- [40] Rundgren M, Cronberg T, et al. Serum neuron specific enolase - impact of storage and measuring method. *BMC Res Notes*. 2014;7:726.

Annexe 1



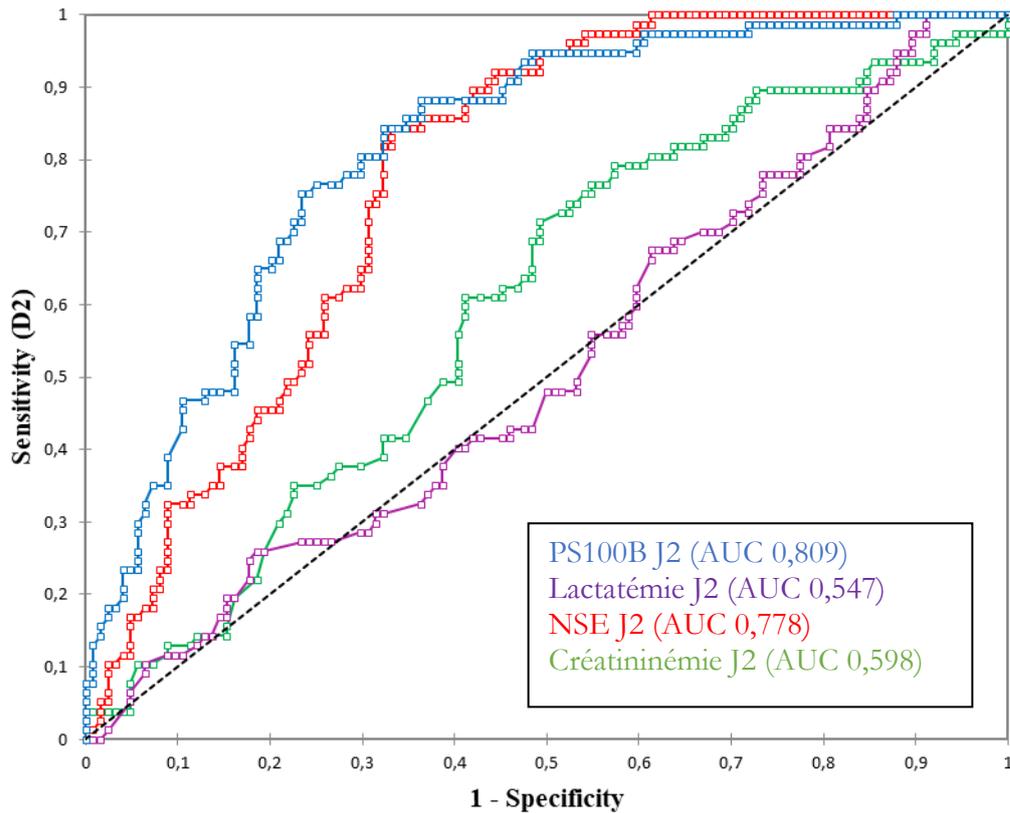
Annexe 1a Courbe ROC des principaux biomarqueurs à J0 pour prédire le devenir favorable à la sortie de l'hôpital

Les différences entre les courbes ROC étaient significatives entre la PS100B à J0 et tous les autres biomarqueurs à J0 ($p < 0,0001$), ainsi qu'entre la lactatémie à J0 et la NSE à J0.



Annexe 1b Courbe ROC des principaux biomarqueurs à J1 pour prédire le devenir favorable à la sortie de l'hôpital

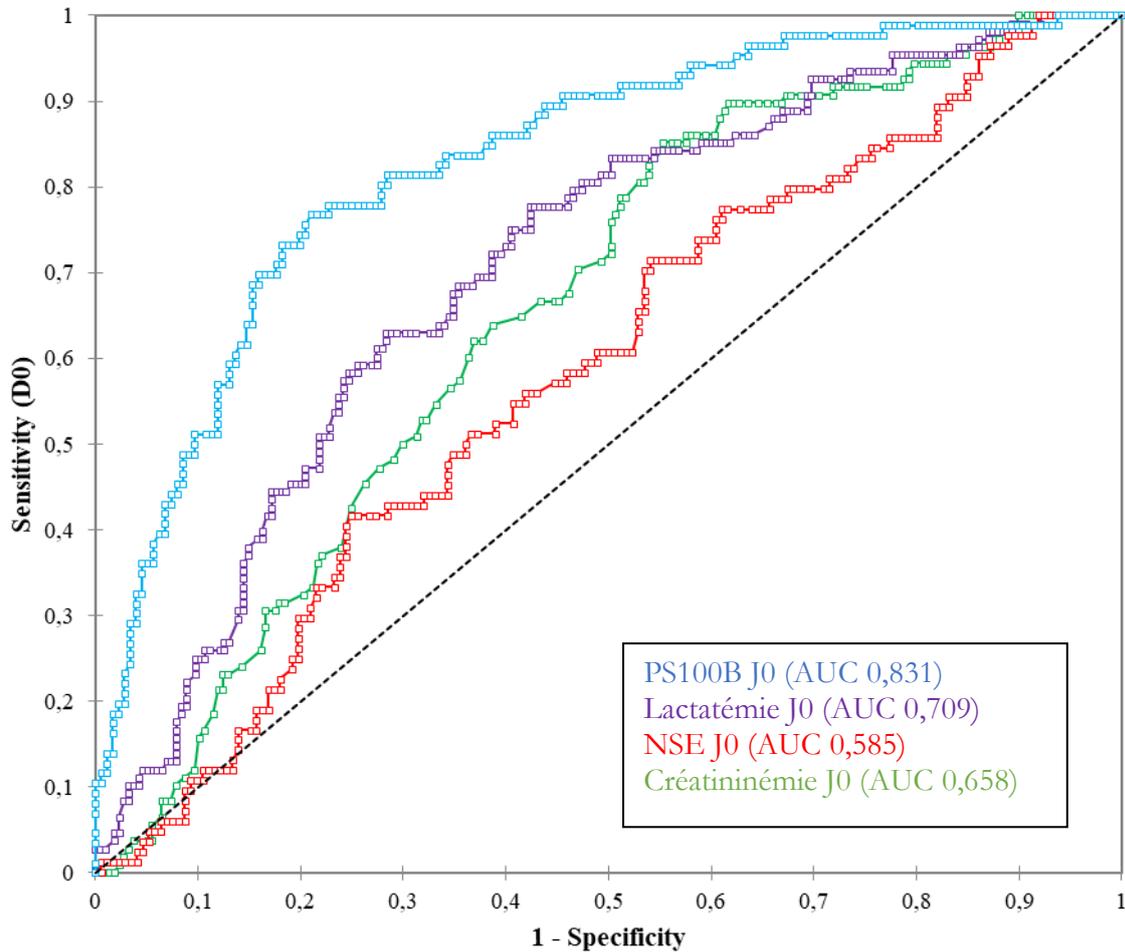
Les différences entre les AUC étaient significatives entre la PS100B à J1 et tous les autres biomarqueurs ($p < 0,001$), entre la NSE à J1 et tous les autres biomarqueurs ($p < 0,001$), ainsi qu'entre la lactatémie à J1 ou la créatininémie à J1 et le pH à J1.



Annexe 1c Courbe ROC des principaux biomarqueurs à J2 pour prédire le devenir favorable à la sortie de l'hôpital

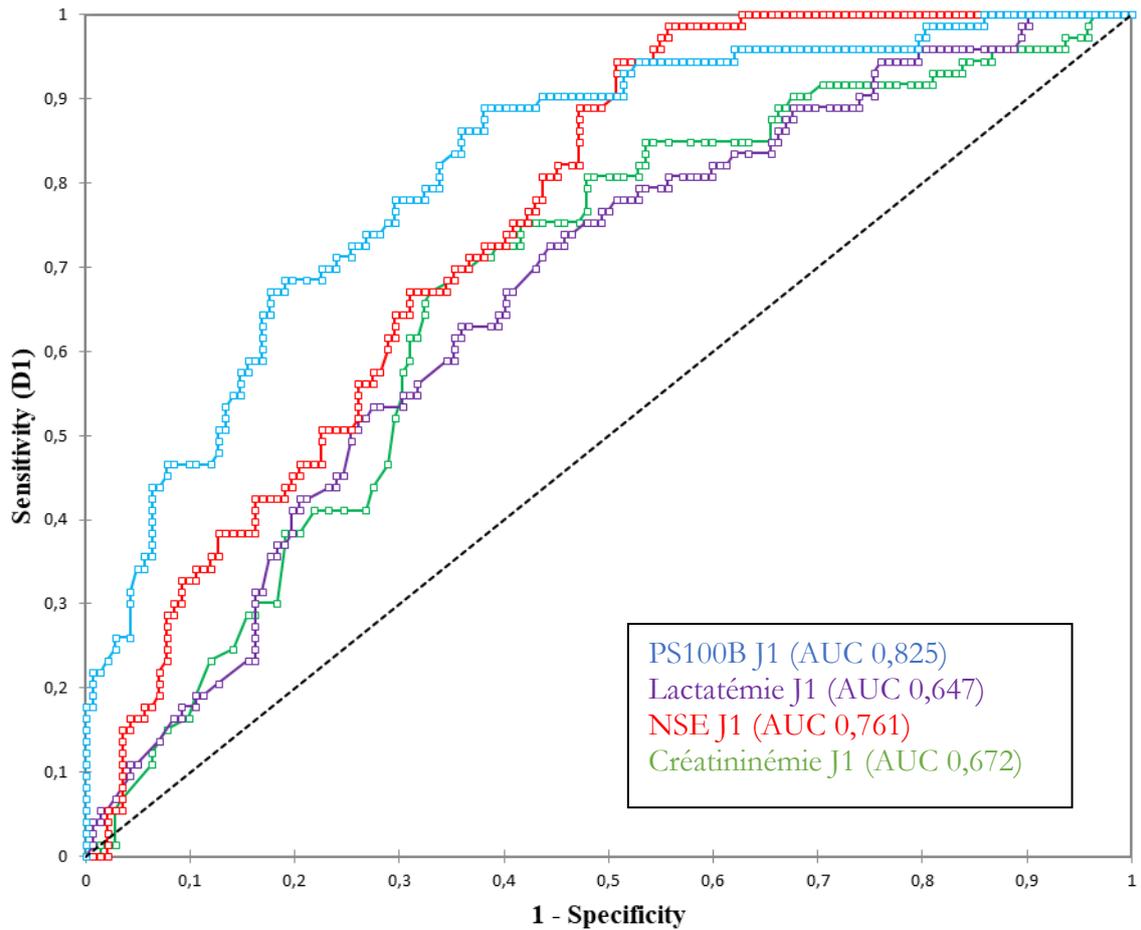
Les différences entre les AUC des étaient significatives entre la PS100B à J2 et la NSE à J2 vis à vis de l'ensemble des autres biomarqueurs à J2 ($p < 0,0001$).

Annexe 2



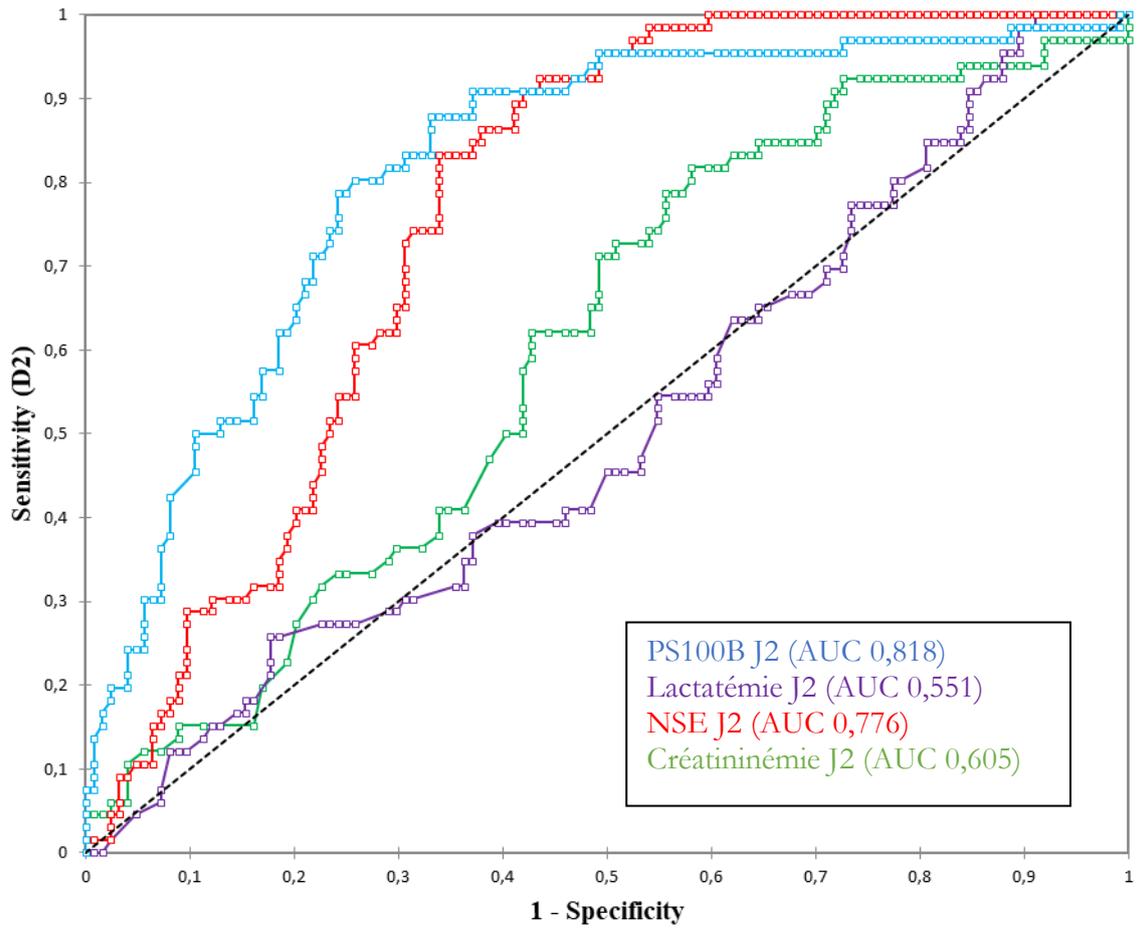
Annexe 2a Courbes ROC des principaux biomarqueurs à J0 pour prédire le devenir favorable à 3 mois

Les différences entre les AUC étaient significatives entre la PS100 à J0 et tous les autres biomarqueurs à J0 ($p < 0,0001$), ainsi qu'entre la lactémie à J0 et la NSE à J0.



Annexe 2b Courbes ROC des principaux biomarqueurs à J1 pour prédire le devenir favorable à 3 mois

Les différences des AUC étaient significatives entre la PS100B à J1 et tous les autres biomarqueurs à J1 sauf la NSE à J1 ($p \leq 0,0001$), et entre la NSE à J1 et la lactatémie à J1.



Annexe 2c Courbes ROC des principaux biomarqueurs à J2 pour prédire le devenir favorable à 3 mois

Les différences entre les AUC étaient significatives entre la PS100B à J2 et la NSE à J2 *versus* tous les autres biomarqueurs ($p < 0,001$).

Rôle de la Protéine S-100B pour l'évaluation précoce du pronostic neurologique dans la phase aiguë après arrêt cardiaque

Introduction L'évaluation précoce et fiable du devenir neurologique après arrêt cardiaque (AC) récupéré est primordiale.

Objectif Evaluer la supériorité de la Protéine S-100B (PS100B) à la phase précoce de l'AC pour prédire le devenir neurologique par rapport aux biomarqueurs habituels.

Méthodes Etude prospective monocentrique de 351 patients consécutifs victimes d'AC non traumatiques récupérés, traités par contrôle ciblé de la température et sans circulation extracorporelle. PS100B et NSE étaient prélevées dès que possible après la RACS.

Résultats A la sortie de l'hôpital, 36% des patients avaient un devenir favorable (CPC 1-2) et 33% à 3 mois. Tous les biomarqueurs à J0 étaient associés au devenir favorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois ($p \leq 0,0001$). PS100B(J0) était le seul biomarqueur capable de séparer les scores CPC 1 et CPC 2, et les scores CPC 1-2-3 et CPC 5, à la sortie de l'hôpital et à 3 mois. Une augmentation de PS100B entre J0 et J1 était associée à un devenir défavorable à la sortie de l'hôpital et à 3 mois ($p=0,0001$ et $p=0,001$ respectivement). A J0, l'AUC de la courbe ROC de PS100B était de 0,80 (IC_{95%} [0,75-0,86]), supérieure à celle des autres biomarqueurs ($p < 0,0001$). Un seuil de PS100B(J0) à 3,78 µg/L pouvait classer correctement 15% des patients avec un devenir défavorable à la sortie de l'hôpital (Sp 99%, VPP 98%, 1 faux positif). «No-Flow», PS100B(J0), lactatémie(J0), convulsions cliniques et rythme initial non choquable étaient des facteurs indépendamment associés au devenir défavorable à la sortie de l'hôpital.

Conclusion PS100B prélevée précocement après AC était fortement corrélée au pronostic à moyen et long terme, comparativement aux biomarqueurs usuels.

Arrêt cardiaque, contrôle ciblé de la température, pronostic, devenir neurologique, Protéine S-100B, NSE, biomarqueur

Protein S100B as a reliable tool for prognostication in the early phase of cardiac arrest treated with targeted temperature management: results from a large cohort study

Background Early and reliable prognostication after cardiac arrest (CA) is crucial.

Objectives We hypothesized that protein S100B (PS100B) could more accurately predict outcome in the early phase of CA compared with current biomarkers.

Methods This prospective single-center study included 351 consecutive adult comatose non-traumatic and successfully resuscitated CA patients, treated with targeted temperature management but not Extra-Corporeal Life Support. Biomarkers were sampled as soon as possible after return of spontaneous circulation.

Results Favorable outcome (Cerebral performance category: CPC 1-2) was observed in 36% and 33% at hospital discharge and 3-month follow-up respectively. At Day 0, all biomarkers were significantly associated with favorable outcome at hospital discharge and 3 months ($P \leq 0.001$). PS100B-D0 was able to discriminate CPC 1 *versus* CPC 2 at discharge and 3 months and was able to discriminate CPC1-2-3 *versus* CPC 5. An increasing PS100B value between D0 and D1 was associated with poor outcome at hospital discharge and 3-months ($P=0.0001$ and $P=0.001$, respectively). At D0, best AUC for ROC curves regarding outcome at discharge was for PS100B (AUC: 0.80 [95%-CI: 0.75-0.86]), compared with other biomarkers ($p < 0.0001$). A PS100B at D0 threshold of 3.78 µg/L could classify 15% of patients as with unfavorable outcome at discharge and 3 months respectively (99%-specificity, 95%-CI: [94-99], 1 false positive) and 98%-positive predictive value. No-flow, PS100B at D0, lactate at D0, clinical seizures, and initial non-shockable rhythm were independent predictors associated with unfavorable outcome at discharge in multivariate analysis.

Conclusions Early PS100B values compared with other biomarkers were highly correlated with outcome at mid and long-term follow-up.

Heart arrest, targeted temperature management, prognostication outcome, Protein S100B, NSE, biomarker

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06