

INTERET CLINIQUE DU REFROIDISSEMENT

PAR CATHETERISME ENDOVASCULAIRE DES PATIENTS

A LA PHASE PRECOCE DE L'ARRET CARDIAQUE :

Impact sur la mortalité et impact médico-économique.

Investigateur Coordonnateur

Pr. Frédéric BAUD

Service de Réanimation Médicale & Toxicologique

Hôpital Lariboisière

2 rue Ambroise Paré

75010 Paris

Tél. : 01.49.95. 64. 91

**Méthodologie et Statistique Pr. Eric VICAUT
& Monitoring**

Unité de Recherche Clinique Lariboisière-St Louis

Hôpital Fernand Widal,

200 rue du Faubourg St Denis

75475 cedex 10 Paris.

Tél : 01.40.05.49.73

Fax : 01.40.05.49.74

e-mail : sec.urc@lrb.ap-hop-paris.fr

Promoteur

AP-HP représentée par la DRCD

Délégation à la Recherche Clinique et du

Développement

Hôpital Saint-Louis

1 avenue Claude Vellefaux

75475 cedex 10 Paris.

Fax : 01 .44.84.17.99

Economiste

Pr. Robert LAUNOIS

Direction Scientifique de REES-France

Réseau d'Evaluation d'Economie en Santé

28 rue d'ASSAS

75006 Paris

Tél. : 01.44 39.16. 90

Liste des participants

- Centre investigateur AP-HP Paris

- **Centre n°1 : Centre coordonnateur**

Service de Réanimation Médicale et Toxicologique

Hôpital Lariboisière - 2,rue Ambroise Paré - 75010 Paris

Tel : 01 49 95 64 91 - Fax : 01 49 95 65 78

Investigateur Coordonnateur : Pr BAUD Frédéric

Co-investigateurs : Dr DEYE Nicolas; Dr MEGARBANE Bruno

- **Centre n°2**

Service de Réanimation Médicale

Hôpital Cochin

27 rue du Fb Saint Jacques

75679 Paris Cedex 14

Investigateur principal : Dr CARIOU Alain

Co-investigateurs : Pr MIRA Jean-Paul ; Dr CHICHE Jean-Daniel ; Dr CHARPENTIER Julien

; Dr MARQUE Sophie ; Dr HUET Olivier ; Dr THIRION Marina ; Dr MATHONNET Armelle ;

Dr PERCHERON Stéphanie ; Dr LEMIALE Virginie.

- **Centre n°3**

Service de Réanimation Médicale

Hôpital Antoine Béchère

157 rue de la Pente de Trivaux

92140 Clamart Cedex

Investigateur principal : Dr BRIVET François

Co-investigateurs : Dr JACOBS Frédéric

- Méthodologie et analyse statistique

Unité de Recherche Clinique

Pr Eric VICAUT,

Tel: 01 40 05 49 73 ; Fax: 01 40 05 49 74

Centres investigateurs hors AP-HP

• **Centre n°4**

Service de Réanimation Médicale

Hôpital Dupuytren

Rue Martin Luther King

87000 Limoges

Investigateur principal : Dr PICHON Nicolas

• **Centre n°5**

Service de Réanimation Médicale

CHU Jean Minjoz

3 Bld Fleming

25030 Besançon Cedex

Investigateur principal : Dr MIDEZ Philippe

Co-investigateurs : Drs PATRY Cyrille, LAURENT Evelyne, PEREZ Didier, BELLE Evelyne ;
Pr CAPELLIER Gilles.

• **Centre n°6**

Service de Réanimation

Hôpital de la Source

14 avenue de l'Hôpital Lariboisière BP 6709

45067 Orléans Cedex 2

Investigateur principal : Dr BOULAIN Thierry

• **Centre n°7**

Service de Réanimation Polyvalente

CHRU de Lille

Hôpital Roger Salengro

Rue Emile Laine

59037 Lille Cedex

Investigateur principal : Dr GIRARDIE Patrick

Co-investigateur : Dr GUARRIGUE Delphine

• **Centre n°8**

Service de Réanimation Médicale

CHU d'Angers

49000 Angers

Investigateur principal : Pr MERCAT Alain

Co-investigateur : Dr SOUDAY Vincent

• **Centre n°9**

Service de Réanimation Médicale

CHU de Brest

29609 Brest Cedex

Investigateur principal : Pr L'HER Erwan

- **Centre n°10**

Service de Département de Médecine d'urgence

CH de Rodez

1 rue Combarel

12027 Rodez cedex 9

Investigateur principal : Dr DELAHAYE Arnaud

- **Centre n°11**

Service de Réanimation Médicale

Centre Hospitalier René Dubos

6 avenue Ile de France

95000 Pontoise

Investigateur principal : Dr RICHECOEUR Jacques

- **Centre n°12**

Service de Réanimation Médicale

Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy

10 rue du Champ Gaillard

BP 3082

78303 Poissy cedex

Investigateur principal : Dr OUTIN Hervé

- **Centre n°13**

Service de Réanimation Polyvalente

Centre Hospitalier Louise Michel

Rue Pont Amar

91014 Evry

Investigateur principal : Dr THIERRY Stéphane

- **Centre n°14**

Service de Réanimation Médicale A

Hôpital Pellegrin-Tripode

33076

Bordeaux Cedex

Investigateur principal : Pr CASTAING Yves

Co-investigateur : Dr PILLET Odile

- Analyse économique

Direction Scientifique de REES-France, Réseau d'Evaluation d'Economie en Santé

Pr Robert LAUNOIS, 28 rue d'ASSAS

75006 Paris,

Tél. : 01.44 39.16. 90

TABLE DES MATIERES

<u>LISTE DES PARTICIPANTS</u>	2
<u>RESUME DU PROTOCOLE</u>	7
<u>1 EPIDEMIOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE : L'ARRET CARDIAQUE, L'HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE</u>	8
<u>2 ESTIMATION DE LA TAILLE DE LA POPULATION CIBLE</u>	11
<u>3 IMPACT SUR LE SYSTEME DE SOINS DU SYSTEME ENDO-VASCULAIRE</u>	11
3.1 <u>IMPACT EN TERME DE QUALITE DE VIE DU PATIENT ET AU TITRE DE L'EVENUELLE REINSERTION SOCIALE DU PATIENT</u>	13
3.2 <u>IMPACT DES BESOINS EN TERMES D'EQUIPES OPERATIONNELLES</u>	13
3.3 <u>IMPACT SUR LA QUALITE DES SOINS ET SUR LES CONDITIONS DE PRATIQUES DU REFROIDISSEMENT</u>	14
<u>4 IMPACT FINANCIER DU REFROIDISSEMENT ENDOVASCULAIRE</u>	14
<u>5 BENEFICES ATTENDUS</u>	16
<u>6 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE</u>	17
6.1 <u>OBJECTIF PRIMAIRE</u>	17
6.2 <u>OBJECTIFS SECONDAIRES</u>	18
<u>7 PLAN EXPERIMENTAL</u>	18
7.1 <u>CHOIX DU PLAN EXPERIMENTAL</u>	18
7.2 <u>NOMBRE DE PATIENTS</u>	19
7.3 <u>MODE DE RECRUTEMENT</u>	19
7.4 <u>RANDOMISATION</u>	19
7.5 <u>CRITERES D'INCLUSION</u>	19
7.6 <u>CRITERES DE NON INCLUSION</u>	20
<u>8 SCHEMA ET CALENDRIER DE LA RECHERCHE</u>	21
8.1 <u>SCHEMA DE LA RECHERCHE</u>	21
8.2 <u>CALENDRIER DE LA RECHERCHE</u>	22
8.3 <u>CLASSIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES</u>	22
<u>9 PROCEDURES EVALUEES</u>	24
9.1 <u>PROCEDURE DE REFROIDISSEMENT ENDO-VASCULAIRE (PAR COOLGARD™)</u>	25
9.2 <u>PROCÉDURES D'HYPOTHERMIE EXTERNE</u>	26
9.3 <u>TRAITEMENTS CONCOMITANTS</u>	28
<u>10 CRITERES D'EVALUATION</u>	28
10.1 <u>CRITERE PRINCIPAL</u>	28
10.2 <u>CRITERES SECONDAIRES</u>	28

<u>11</u>	<u>GESTION DES DONNEES ET STATISTIQUES</u>	29
11.1	<u>GESTION DES DONNEES</u>	31
11.2	<u>STATISTIQUES</u>	31
11.2.1	<u>ANALYSES STATISTIQUES DES DONNEES MEDICALES</u>	31
11.2.1.1	<u>STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES COLLECTEES ET POPULATIONS ANALYSEES</u>	31
11.2.1.2	<u>ANALYSES STATISTIQUES</u>	31
11.2.2	<u>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES ECONOMIQUES</u>	33
11.3	<u>RESPONSABLE DE L'ANALYSE DES DONNEES ET LOGICIELS DE TRAVAIL</u>	34
<u>12</u>	<u>GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES</u>	35
<u>13</u>	<u>ASPECTS LOGISTIQUES, LEGAUX ET GENERAUX</u>	36
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	42
	<u>ANNEXES</u>	46

Résumé du protocole

Titre de l'étude : INTERET CLINIQUE DU REFROIDISSEMENT PAR CATHETERISME ENDOVASCULAIRE DES PATIENTS A LA PHASE PRECOCE DE L'ARRET CARDIAQUE : Impact sur la mortalité et impact médico-économique.

Investigateur coordonnateur : Pr. Frédéric BAUD, Paris.

Sites d'inclusion : 1 centre AP-HP (correspondant à 3 centres hospitaliers), et 12 centres hors AP-HP

Rationnel : L'intérêt de l'hypothermie thérapeutique modérée, par abaissement de la température corporelle, a été prouvé dans l'amélioration du pronostic vital et fonctionnel neurologique de certains arrêts cardio-respiratoires (ACR). L'hypothermie modérée est désormais l'un des objectifs thérapeutiques essentiels et un standard de soins dans les recommandations internationales de prise en charge des ACR extrahospitaliers par trouble du rythme. Elle reste largement préconisée dans les autres formes d'ACR. Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles : le refroidissement interne ou le refroidissement externe, soit "actif" soit "passif". Cette dernière technique, fréquemment utilisée, ne nécessite pas de matériel spécifique. Elle permet cependant une baisse de température et une stabilité de température cible plus difficiles à obtenir. Cette méthode de refroidissement n'a jamais été comparée à d'autres méthodes à grande échelle. Récemment, a été mise au point une méthode d'hypothermie par voie endovasculaire particulièrement prometteuse et déjà largement utilisée.

Objectif principal : Amélioration du pronostic à l'aide du refroidissement endovasculaire comparativement à la technique conventionnelle externe de refroidissement. Il s'agit donc d'une étude randomisée dont le critère de jugement principal est la survie sans séquelle neurologique majeure à J28.

Objectifs secondaires : Evaluation du rapport coût/efficacité du refroidissement endovasculaire par rapport à la méthode traditionnelle de refroidissement avec évaluation des paramètres de charge en soin, de satisfaction du personnel et du coût directement lié au traitement. En effet, même en l'absence d'amélioration significative du pronostic clinique, notre objectif est également d'étudier les avantages en terme d'allègement de la charge en

soins, les coûts additionnels induits par la mise en place de cette technique et les recettes T2A des services de réanimation.

Schéma de l'étude : Etude clinique et économique multicentrique prospective et randomisée pour démontrer que l'hypothermie endovasculaire améliore la survie sans séquelle neurologique des victimes d'ACR extrahospitaliers d'origine présumée cardiaque, en permettant un refroidissement plus rapide et plus stable et en diminuant la charge de travail infirmier et médical.

Critère d'inclusion : Tout patient admis dans l'un des centres investigateurs pendant la durée d'étude pour ACR extra-hospitalier d'origine présumée cardiaque sera inclus.

Critères de non-inclusion : Durée pour récupérer une activité circulatoire spontanée ≥ 60 min, délai entre la reprise de l'activité circulatoire spontanée et le refroidissement ≥ 240 min, indisponibilité de l'hypothermie endovasculaire, impossibilité d'accès fémoral veineux, nécessité d'une assistance circulatoire extra-corporelle (choc réfractaire), ACR intra-hospitalier, étiologie extra-cardiaque de l'ACR (hémorragique, traumatique ou anoxique), hémorragie clinique, grossesse, âge < 18 ans ou > 75 ans, patient conscient après reprise de l'activité circulatoire, décision de limitation des soins (maladie terminale avant inclusion), hypothermie $< 30^{\circ}\text{C}$ à l'inclusion.

Techniques évaluées : Après randomisation, tout patient inclus sera refroidi à 33°C pendant 24h à partir de l'heure d'inclusion, selon l'une des 2 techniques : refroidissement externe passif (vessie de glace, draps mouillés et ventilation d'air frais) ou refroidissement endovasculaire (Coolgard™, Alsius, Irvine, CA).

Critère de jugement principal : Les pourcentages de patients survivants à J28 sans séquelle neurologique majeure seront comparés par test de régression logistique multivariée. L'état neurologique à J28 sera caractérisé par l'échelle de performance cérébrale de Pittsburgh, les catégories 1 et 2 définissant un état neurologique satisfaisant. Le modèle inclura les paramètres de gravité clinique des patients recueillis à l'entrée. Il permettra d'évaluer l'odds-ratio des 2 méthodes, ajusté sur les paramètres de gravité.

Critères secondaires : Seront comparés par test de Mann-Whitney : temps nécessaire pour atteindre la température cible (33°C), vitesses moyennes de décroissance de la température, nombres d'écart de plus de 1°C par rapport à la température cible observés pendant les 24 heures suivant l'obtention de l'hypothermie et les vitesses moyennes de

réchauffement observées avec les 2 méthodes. Seront également comparés : mode et étiologie de l'ACR, durée des manœuvres de ressuscitation, réalisation d'une angioplastie coronaire, nombre de défaillance d'organe, IGS II à l'admission, évolution (décès, complications, séquelles neurologiques), durées d'hospitalisation en réanimation et de ventilation, coûts global et des 48 premières heures d'hospitalisation, recettes T2A des services de réanimation, charge de travail et satisfaction des personnels.

Nombre total de patients à inclure : 400 patients sur une durée totale de 3 ans, soit 200 patients par bras pour avoir une puissance de 80 % dans la mise en évidence (au seuil $\alpha = 5\%$) d'une amélioration de 12 % de la survie sans séquelle, qui passerait de 20% (selon les études actuelles) dans le groupe avec hypothermie externe à 32% dans le groupe avec hypothermie endovasculaire (i.e. odds-ratio égal à 1.9).

Résultats attendus : Nous espérons montrer un bénéfice en terme d'amélioration de l'état de santé pour le patient du fait de la mise en œuvre d'une technique plus efficace et plus rapide (technique endovasculaire) par rapport à la méthode de référence (technique externe).

1 Epidémiologie et histoire naturelle de la maladie : L'Arrêt Cardiaque

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de la réanimation, comportant la mise en place d'une infrastructure lourde adaptée aux conditions d'urgence (SMUR, brigades de sapeurs-pompiers) et la standardisation des manœuvres de réanimation publiées sous la forme de recommandations [The 1998 Advanced Life Support Working Group of the European Resuscitation Council BMJ ; Cummins Circulation 2000 ; ILCOR Resuscitation 2005], l'arrêt cardio-respiratoire extra-hospitalier (ACREH) demeure un problème majeur de santé publique, tant par sa fréquence que par son pronostic péjoratif. Selon les statistiques officielles aux USA, sur les 400.000 morts subites survenues chaque année en dehors de l'hôpital, environ un à deux tiers de ces personnes sont prises en charge par tentative de ressuscitation [Chugh JACC 2004]. Moins de la moitié de ces patients sont admis à l'hôpital au décours de la réanimation cardio-pulmonaire initiale. Aux USA, sur les 40.000 patients arrivant à l'hôpital, seuls 20.000 sortent vivants de l'hôpital. Leur pronostic est donc extrêmement sévère : finalement 5 à 10% des patients seulement dont l'arrêt cardiaque a été réanimé sortent vivants de l'hôpital avec peu ou pas de séquelles neurologiques [Negovsky CCM 1988 ; ILCOR Resuscitation 2005]. En Europe, on recense environ 700.000 morts subites par an avec un pronostic global tout aussi sévère [Sans, Eur Heart J, 1997]. La fibrillation ventriculaire représente l'étiologie de mort subite dont le pronostic reste cependant le meilleur (15% de survivants) mais son incidence semble actuellement en diminution [Cobb, JAMA, 2002 ; Peberdy, Resuscitation, 2003 ; ILCOR Resuscitation 2005].

Chez les patients qui survivent à la phase initiale de la ressuscitation, les problèmes rencontrés sont globalement de deux types :

- Dans les heures puis les jours qui suivent l'arrêt cardiorespiratoire (ACR) initial, la plupart des patients présentent un syndrome de reperfusion ou "post resuscitation disease", initialement décrit par Negovsky [Safar CCM 1988]. Ce syndrome apparaît généralement entre la 4^{ème} et la 24^{ème} heure avec un tableau clinique stéréotypé dont la forme extrême comporte un état de choc, une fièvre élevée et une hypoperfusion tissulaire. En l'absence de

traitement rapide et adapté, l'ensemble aboutit à une défaillance multiviscérale et au décès. Si une translocation bactérienne à partir du tube digestif a été évoquée et pourrait dans certains cas rendre compte de tels tableaux, le relargage systémique de nombreux médiateurs de l'inflammation (radicaux libres, leucotriènes et thromboxane, cytokines) est désormais clairement établie [Adrie *Circulation* 2002] et fait de l'arrêt cardiaque récupéré l'un des meilleurs « modèles » d'ischémie-reperfusion. Outre l'interruption circulatoire initiale, le défaut de perfusion cérébrale engendré par ces perturbations hémodynamiques pourrait encore aggraver le pronostic neurologique de ces patients, comme cela a été évoqué expérimentalement [Negovsky *CCM* 1988, Safar *CCM* 1988].

- Passée la phase des premières heures et des premiers jours, le pronostic ultérieur devient essentiellement neurologique. À ce stade, environ deux tiers des patients évoluent vers un état végétatif ou encéphalopathie post-anoxique. Cette évolution dépend en grande partie du délai entre l'ACR et la prise en charge initiale, de l'existence et de l'efficacité des manœuvres de réanimation et du temps écoulé avant restauration d'une hémodynamique spontanée efficace.

Cependant, le dogme selon lequel les dégâts cérébraux sont irréversibles après 5 minutes d'arrêt cardiaque non réanimé a été largement remis en question depuis les années 80 par les données expérimentales : sur un modèle félin, Hossmann et co-auteurs ont rapporté que la majorité des neurones restaient viables après 60 minutes d'ischémie cérébrale globale réalisée en normothermie [Hossmann *CCM* 1988].

L'existence d'un délai supplémentaire a ainsi ouvert la voie à la mise en œuvre de thérapies neuro-protectrices qui doivent cependant être administrées le plus précocement possible après récupération de l'activité circulatoire spontanée.

Cependant, en dépit de résultats pré-cliniques prometteurs obtenus avec différentes molécules, aucun des traitements médicamenteux testés à la phase aiguë de la réanimation n'a fait la preuve de sa capacité à diminuer les conséquences de l'ischémie cérébrale globale induite par l'arrêt cardiorespiratoire chez l'homme. Les traitements pharmacologiques testés dans les années 1980-90 (thiopental, lidoflazine, nimodipine) ne sont pas parvenus à montrer de bénéfices, malgré une administration précoce après récupération d'une activité

circulatoire spontanée [BRCT I study group 1986 ; BRCT II study group NEJM 1991, Roine JAMA 1990].

L'Hypothermie Thérapeutique

Les effets neuroprotecteurs potentiels de l'hypothermie ont été signalés dès la fin des années 1950 [Williams Ann Surg 1958 ; Berne JAP 1958 ; Benson Anesth Analg 1959] puis semblent être tombés dans l'oubli pendant une vingtaine d'années ! C'est seulement depuis 10 ans environ que les cliniciens ont fait preuve d'un regain d'intérêt vis-à-vis de cette méthode thérapeutique. Ce regain d'intérêt, lié à une meilleure compréhension des mécanismes d'action de l'hypothermie, est à l'origine d'une extension de la recherche clinique dans différents domaines de la pathologie neurologique aiguë (accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, arrêt cardiaque) mais également extra-neurologique (infarctus du myocarde en phase aiguë, par exemple). Plusieurs études pilotes à la fin des années 90 début 2000 ont largement mis en avant ce potentiel effet bénéfique de l'hypothermie dans les suites d'un arrêt cardiaque [Bernard Ann Emerg Med 1997 ; Zeiner Stroke 2000 ; Felberg Circulation 2001].

La publication au cours de l'année 2002 de deux essais princeps [Bernard NEJM 2002 ; The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group NEJM 2002] a été déterminante et a conduit à une modification des recommandations internationales émises en 2000 portant sur la prise en charge des patients victimes d'un arrêt cardio-respiratoire [Cummins Circulation 2000]. Conformément aux conclusions de l'éditorial qui accompagnait la publication de ces deux essais majeurs [Safar NEJM 2002], les experts de l'"International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)" ont dès lors recommandé l'emploi systématique d'une hypothermie modérée (de 32 à 34°C pendant 12 à 24 heures) chez tout adulte comateux au décours d'une resuscitation réalisée pour un arrêt cardio-respiratoire extra-hospitalier consécutif à une fibrillation ventriculaire [Nolan Circulation 2003].

De plus, ces mêmes experts ont conclut à l'existence d'un bénéfice potentiel (mais non encore démontré de manière certaine) à employer cette technique chez les patients réanimés pour un arrêt cardio-respiratoire intra-hospitalier ou consécutif à un trouble du rythme autre qu'une fibrillation ventriculaire [Nolan Circulation 2003]. Cette publication

décrit par ailleurs l'ensemble des mesures qui doivent être adoptées pour la mise en œuvre de l'hypothermie (sélection des patients, technique de refroidissement, durée de l'hypothermie, monitoring, spécificités pédiatriques).

Les systèmes de refroidissement utilisés dans les 2 études princeps déjà citées étaient, pour l'étude européenne, une technique de refroidissement externe par couverture véhiculant de l'air frais et, pour l'étude australienne, un refroidissement externe plus conventionnel par packs de glaces appliqués dès le pré-hospitalier [The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group NEJM 2002 ; Bernard NEJM 2002]. Le taux de refroidissement horaire pour le refroidissement externe actif a été de 0,3°C/heure et de 1,5°C/heure pour le refroidissement externe passif. Ainsi, pour l'étude européenne, le temps pour atteindre la température cible (32 à 34°C) a été de 8 heures et, pour l'étude australienne (température cible de 33°C), de 2 heures et 30 minutes [Holzer CCM 2005]. Une autre technique de refroidissement par casque réfrigérant a également été proposée dans les suites d'un arrêt cardiaque permettant de réaliser une hypothermie avec un taux de refroidissement de 0,7°C/heure et d'atteindre une température cible de 34°C en un peu moins de 4 heures [Hachimi-Idrissi Resuscitation 2001]. Enfin, plus récemment, certaines études préliminaires ont évalué l'efficacité de la perfusion de "Ringer Lactate" refroidis à 4°C pour induire rapidement l'hypothermie [Bernard Resuscitation 2003]. La perfusion de 30 ml/kg de cristalloïdes en 30 minutes a alors permis une diminution moyenne de la température de 1,6°C (baisse de 35,5 à 33,8°C). Le relai par packs de glace a ensuite permis d'atteindre la température cible de 33°C.

Concernant la technique de refroidissement endovasculaire, plusieurs firmes commercialisent désormais des systèmes de "cooling" endovasculaire qui permettent d'obtenir une vitesse de refroidissement supérieure à celle qui peut être espérée avec un simple refroidissement par "cooling" externe. Cette supériorité en termes de rapidité d'obtention de la température cible est théoriquement associée à d'autres bénéfices (stabilité et maintien de la température souhaitée, économie de temps pour le personnel infirmier, facilité de mise en œuvre) mais ces systèmes endovasculaires induisent un surcoût important.

2 Estimation de la taille de la population cible

Il n'existe pas de registre national des ACR sur le territoire français. L'estimation de la taille de la population concernée par une prise en charge à type d'hypothermie induite est donc entachée d'une imprécision notable.

Concernant la France, l'incidence de l'ACR est de l'ordre de 0,7 pour mille habitants par an, ce qui correspondrait approximativement à 40.000 cas annuels. La mortalité immédiate est très importante, soit par absence de réanimation soit par inefficacité de la réanimation initiale. Ainsi, généralement, parmi ces morts subites extra-hospitalières, on estime à environ 10 % la proportion de patients admis vivants à l'hôpital au décours d'une réanimation pré-hospitalière efficace. Il est raisonnable d'estimer entre 4000 et 5000 le nombre de patients admis annuellement dans les hôpitaux français au décours immédiat d'une réanimation pré-hospitalière effectuée pour un ACR. Au sein de cette population, au moins deux tiers des patients présentent les critères formels de mise en œuvre d'une hypothermie induite (patient adulte et toujours comateux à l'admission, fibrillation ventriculaire initiale) tels qu'ils sont définis dans les recommandations de l'ILCOR [Nolan Circulation 2003 ; ILCOR Resuscitation 2005]. Les autres patients représentent une indication potentielle à la réalisation d'une hypothermie modérée thérapeutique. La taille de la population globale peut donc être estimée « grossièrement » entre 4000 et 5000 patients par an. Il n'existe pas de données suffisantes pour estimer précisément la taille de la population des patients admis en réanimation pour un ACR intra-hospitalier (probablement plusieurs centaines de patients par an) qui peut représenter également une indication potentielle d'hypothermie thérapeutique.

3 Impact sur le système de soins du système endovasculaire

L'impact de cette étude sera important en terme d'intérêt clinique chez les patients ayant présenté un ACR mais également sur le système de soin : démarche de qualité des soins, diffusion de l'information médicale sur cette thérapeutique tout en évaluant son impact en terme médico-économique. Signalons qu'il n'existe pas à notre connaissance d'étude similaire, multicentrique et nationale ayant ce thème de recherche à la fois médical et économique.

Concernant la validation clinique du refroidissement par cathétérisme endovasculaire, il faut préciser que cette technique est actuellement utilisée en routine dans de nombreux centres européens. Plusieurs communications ont déjà été présentées lors de congrès : Congrès de la SRLF 2004 et 2006 ; 7th scientific congress of the European Resuscitation Council, Budapest, 2004 ; III European Congress on Emergency Medicine, Leuven, Belgium, 2005 ; 25th symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels, 2005 ; Congrès de l'ESICM (European Society of Intensive Care Medicine), Amsterdam, 2005. Le registre européen ("The HACA-Registry" réalisé par "The Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group of the European Resuscitation Council") a actuellement inclus sur 19 sites plus de 650 patients dont 59% ont bénéficié d'une technique de refroidissement endovasculaire (www.erc.edu ; www.coolheart.com).

Dans les pathologies neurologiques de type vasculaire, ischémique ou hémorragique, ou de type traumatique, les systèmes de refroidissement endovasculaire ont également été testés en terme de faisabilité [De Georgiadis Stroke 2001 ; Keller ICM 2003 ; De Georgia Neurology 2004]. Une étude comparative réalisée en neurochirurgie entre technique de surface et technique endovasculaire a récemment conclu à la supériorité de cette dernière en terme de rapidité et de précision pour l'induction et la maintenance de l'hypothermie, et pour le réchauffement [Steinberg Neurosurgery 2004]. La technique de refroidissement endovasculaire a d'ailleurs récemment été validée de manière prospective randomisée en soins intensifs neurologiques dans le contrôle de l'hyperthermie des patients atteints de pathologie neurologique centrale [Diringer CCM 2004]. Dans cette étude comparant la technique conventionnelle de prise en charge de l'hyperthermie avec la même technique conventionnelle associée à une technique endovasculaire, les traitements associés de lutte contre l'hyperthermie (paracétamol ou autre antipyrétique, lavage gastrique glacé, couverture refroidissante et/ou packs de glace) ont significativement été moins utilisés dans le groupe traité par voie endovasculaire sans complication surajoutée et la charge en soins pour lutter contre l'hyperthermie y a été significativement diminuée.

Enfin, la faisabilité de cette technique endovasculaire a également été démontrée dans la réalisation d'une hypothermie modérée pendant la procédure d'angioplastie coronaire réalisée pour infarctus du myocarde [Dixon JACC 2002].

En matière d'ACR, les dernières recommandations de l'ILCOR précisent que les méthodes de refroidissement externe ou internes peuvent indifféremment être initiées dans les minutes ou heures qui suivent l'ACR [ILCOR Resuscitation 2005]. Une étude clinique récente a conclu à la faisabilité et à la sécurité d'utilisation de cette technique endovasculaire dans les suites d'un ACR, avec un délai d'atteinte médian de la température cible de 3 heures et demi [Al Senani Resuscitation 2004]. Le taux de refroidissement moyen y a été de 0,8°C/heure et la température cible (33°C) a été maintenue étroitement à 32,7 ± 0,5°C.

Qualité des soins et diffusion de l'information médicale sur la technique de refroidissement.

Sous utilisée aux Etats Unis, l'hypothermie thérapeutique l'est également en France [Abella Resuscitation 2005]. Une enquête préalable sur l'arrêt cardiaque montre que, malgré les deux études prospectives de 2002 démontrant son bénéfice clinique et son intégration dans les recommandations internationales de prise en charge dans l'arrêt cardiaque dès 2003, l'hypothermie externe n'était réalisée de façon systématique en France que dans un très petit nombre de services de réanimation [Chakarian Réanimation 2003]. De nombreux services ont essayé de pratiquer l'hypothermie externe mais, devant sa lourdeur en terme de charge de soins et son mauvais rendement, elle semble avoir été délaissée. Les méthodes utilisées semblent de plus varier d'un centre à un autre. Cette étude aboutira à asseoir l'intérêt de l'hypothermie et à proposer une méthode simple donnant des résultats reproductibles. La réduction de la charge de travail médico-infirmier pourrait permettre de redistribuer les moyens humains de façon plus efficiente et d'améliorer la prise en charge et la surveillance de l'ensemble des patients hospitalisés.

Etude médico-économique

Cette étude comportera un aspect économique qui permettra d'évaluer de façon prospective le rapport coût / efficacité de la méthode d'hypothermie endovasculaire par rapport à la méthode de référence, le refroidissement externe.

3.1 Impact en terme de qualité de vie du patient et au titre de l'éventuelle réinsertion sociale du patient

L'arrêt cardiaque se caractérise par la fréquence et la gravité des séquelles neurologiques chez les patients survivants. L'hypothermie modérée par voie externe a démontré qu'elle améliorerait non seulement le pronostic vital mais aussi neurologique [HACA Study group NEJM 2002, Bernard NEJM 2002]. De cette nouvelle technique de refroidissement endovasculaire, on peut attendre une amélioration de la qualité de récupération neurologique avec pour conséquence une réduction de la dépendance et une meilleure qualité de vie. En effet, dans l'étude européenne, le but était de montrer une réduction de l'invalidité, permettant de vivre de façon autonome et de reprendre une activité professionnelle. L'hypothermie thérapeutique apporte dans cette situation un bénéfice non seulement sur la mortalité hospitalière mais également sur le pronostic fonctionnel : un plus grand nombre de patients survivent et ces survivants présentent moins de séquelles neurologiques et fonctionnelles (une vie sans séquelle neurologique majeure est sauvée tous les 6 patients traités). Le critère principal de notre étude, qui est l'évaluation de l'état neurologique 28 jours après l'événement, donne une place prioritaire à ce souci de la réinsertion sociale du patient puisque le but de cette nouvelle technique de refroidissement est de montrer non seulement l'augmentation de la survie mais aussi l'amélioration du pronostic neurologique en utilisant les catégories de performance cérébrales de Pittsburgh, échelle unanimement utilisée pour apprécier les séquelles de ces accidents.

3.2 Impact des besoins en terme d'équipes opérationnelles

Concernant l'ACR, compte tenu du flux des patients, de sa large répartition sur l'ensemble du territoire national et du niveau de technicité requis, il est indispensable de préserver la masse critique nécessaire au maintien du savoir-faire dans la mise en œuvre rapide de ces techniques de refroidissement. L'hypothermie endovasculaire devrait réduire les besoins d'équipes opérationnelles, permettant de libérer le personnel médical et paramédical -une fois formée- pour la réalisation d'autres tâches. Le niveau de technicité requis et les besoins de formation auront été préalablement évalués au cours de la mise en place du

matériel de refroidissement endovasculaire. Un recueil de la courbe d'apprentissage est également prévue pour les équipes nouvellement formées.

3.3 *Impact sur la qualité des soins et sur les conditions des pratiques du refroidissement.*

Dans le cadre d'une démarche qualité, l'impact sur les pratiques hospitalières sera très important. En effet, à ce jour en France, alors même que l'hypothermie modérée fait partie des recommandations de la prise en charge des ACR d'origine cardiaque, une enquête nous a montré que seul un très petit nombre de services de réanimation la pratique [Chakarian Réanimation 2003]. De plus, il n'existe pas de standardisation des méthodes permettant d'obtenir par voie externe passive une hypothermie modérée (les packs de glace utilisés par l'équipe Australienne ne sont pas commercialisées en France et l'emploi de vessie de glace confectionnées dans chaque service est de mise). L'hypothermie endovasculaire telle qu'elle est réalisée par le système Coolgard™ permet d'obtenir rapidement, de façon stable pour un même malade et de façon reproductible d'un malade à l'autre l'hypothermie modérée recommandée. Notre étude a pour but de montrer qu'elle accroît grandement la qualité du refroidissement et qu'elle facilite ses conditions de pratique.

4 **Impact financier de la technique de refroidissement endovasculaire**

- Au titre de la prise en charge hospitalière (mesure du surcoût ou de l'économie réalisée), par rapport à une prise en charge traditionnelle -

Le coût d'acquisition de la machine Coolgard™ s'élève à 24.300 euros TTC par machine ; celui de sa location annuelle est au minimum de 5000 euros TTC par an auquel s'ajoute le coût des matériels consommables : le cathéter 690 euros TTC par unité et le kit de fonctionnement de 320 euros TTC par unité. Ce matériel est bien sûr plus coûteux que le classique matériel utilisant des vessies de glace mais reste presque aussi coûteux que les nouveaux systèmes de refroidissement externe transcutanés utilisant des électrodes collantes refroidissantes et simulant une immersion corporelle (Artic Sun*, Medivance, Louisville, Colorado, USA). Certains systèmes actifs de refroidissement externe par couvertures placées sous et sur le

patient et véhiculant de l'eau refroidie (Blanketrol II*, Arcomedic, Rueil Malmaison, France) restent cependant moins coûteux (location de la console à 6900 euros HT par an ou acquisition à 10.000 euros HT et consommables à 14 euros par couverture). Leur taux de refroidissement, évalué entre 0,3 et 0,7°C/heure, reste inférieur aux systèmes de refroidissement endo-vasculaire dont le taux varie de 0,7 à 1,4°C/heure (selon les caractéristiques de la console et du cathéter). Ces 2 systèmes peuvent être asservis à la température du patient (centrale par un cathéter de Swan-Ganz, par une sonde oesophagienne voire sur sonde tympanique ou plus simplement par sonde vésicale). La réalisation d'une hypothermie à l'aide de couverture refroidissante par circulation d'eau a surtout été évaluée initialement dans les études pilotes des années 2000 [Zeiner Stroke 2000 ; Felberg Circulation 2001]. Dans ces 2 études notamment, bien qu'associés à d'autres systèmes de refroidissement (matelas d'air frais circulant pour la première et lavage gastrique glacé et packs de glace pour la seconde), les délais d'obtention de la température cible de 33°C ont été prolongés (de 4 à 5 heures).

La fréquence des arrêts cardio-respiratoires et les indications particulières du matériel en France justifient qu'une étude médico-économique soit jointe en objectif secondaire pour préciser le coût du traitement et son efficacité en stratifiant sur la sévérité des malades.

Dans la mesure où l'étude s'intéresse également aux coûts directement rattachables à la technique de refroidissement endovasculaire par rapport à la technique externe classique, l'analyse sera conduite en coûts partiels. Il s'agira des moyens directement associés à la mise en œuvre des protocoles conventionnel et nouveau, affectables sans convention ni arbitraire au traitement. Nous nous limiterons au calcul du coût de la charge en soins (~~ystème "Projet de Recherche en Nursing" ou PRN réa~~) d'un patient en réanimation. Le reste des coûts (coûts en personnel médical, gestion, hôtellerie, frais généraux) sera forfaitisé à partir des actes traceurs de la T2A, et du diagnostic de sortie du malade.

~~Le système "PRN" couvre les soins dépendants (soins techniques) ou non directement liés à la réalisation des actes (soins de base, soins relationnels, entretiens avec les familles...) de la prescription médicale [Saulnier Nursing Care Evaluation 1994]. Il comporte 35 actions de~~

~~soins répartis en 8 groupes d'intervention. Certains actes sont cotés en forfait journalier, d'autres en nombre de fois, enfin pour certains actes, la pénibilité est évaluée à partir du nombre d'intervenants. Un point est égal à 5 minutes de temps requis. Les valeurs sont établies pour 24h. Le recueil est quotidien.~~ Afin de faciliter la saisie des informations, les actes de soins seront recueillis auprès de chaque équipe paramédicale et le support de recueil sera mis à la disposition des équipes soignantes sous la forme d'une feuille A3 à remplir directement dans la chambre du patient inclus.

Avec l'introduction de la tarification à l'activité, le paiement des activités de soin se fera en euros, forfaitairement au séjour par GHS (Groupe Homogène de Séjour) et par GHM (groupe homogène de malade) sur la base d'un tarif national. Seule une partie des activités sera facturée à partir de forfaits (réanimation, dialyse, et les missions d'intérêt général MIGAC). Ce nouveau type de financement pour les services de réanimation recense à chaque séjour le ou les actes marqueurs et permettent à l'établissement de toucher en sus des GHS un forfait spécifique de 933 euros par jour, dès lors qu'un ou plusieurs actes marqueurs auront été réalisés au cours du séjour en réanimation. L'ensemble de ces actes marqueurs sera recueilli sur le cahier d'observation pendant les 48 premières heures. La totalité des actes du séjour sera recueillie dans les hôpitaux disposant d'un service MSI (médicalisation du système d'information) capable de fournir ces données.

Le remplacement d'un protocole par un autre entraîne à la fois une différence de coût et une différence d'efficacité. Dans les deux types de refroidissement, il s'agit d'un différentiel de valeur moyenne (on ne mesure que les écarts de coûts ou d'efficacité entre les deux types de traitements ; c'est une valeur moyenne parce qu'il s'agit d'un calcul égal à une espérance de coûts ou à une espérance de survie). Le quotient de ces deux différences définit le rapport coût / efficacité différentiel. Les deux traitements seront alors classés l'un par rapport à l'autre sur la base d'un critère d'efficience.

5 Bénéfices attendus

Nous espérons montrer un bénéfice en terme d'amélioration de l'état de santé pour le patient du fait de la mise en œuvre d'une technique plus efficace par rapport à la méthode

de référence. En effet, abaisser la température corporelle d'un patient n'est pas simple, l'organisme tendant physiologiquement à rétablir sa température "idéale" de 37°C. Par refroidissement externe -méthode de référence-, la température cible n'est pas obtenue chez 20% des patients [Chakarian Réanimation 2003] et les délais de son obtention sont importants, atteignant 8 heures pour les techniques actives [HACA NEJM 2002, Chakarian Réanimation 2003].

Pourtant, la rapidité d'abaissement de la température corporelle après survenue d'un ACR est considérée comme un facteur pronostique essentiel, permettant alors d'atténuer les lésions liées à la reperfusion après restauration de l'activité circulatoire spontanée [Negovsky CCM 1988, Safar CCM 1988]. Plusieurs études expérimentales ou animales, possiblement extrapolables à l'homme mais avec certaines réserves [Polderman ICM 2004], sous-tendent qu'un délai prolongé dans la réalisation d'une hypothermie efficace conditionne le pronostic neurologique et la mortalité [Kuboyama CCM 1993 ; Markarian Neurosurgery 1996].

Enfin, la température cible atteinte n'est pas toujours stable avec parfois des températures qui s'abaissent trop et font ainsi courir des risques supplémentaires aux patients (thrombose, infection, troubles hémodynamiques ou métaboliques...). L'asservissement permanent du refroidissement à la température mesurée en continue permet au système Coolgard™ une rapidité d'atteinte de la température cible et une stabilité de celle-ci. Ceci représente donc un progrès et un bénéfice pour le patient ce d'autant que la programmation du réchauffement permet à celui-ci de se dérouler de la même façon régulièrement.

De plus cette technique d'hypothermie endovasculaire est modérément invasive car elle n'exige qu'un cathétérisme veineux posé sous anesthésie locale voire sans anesthésie chez un patient comateux. La pose d'une voie centrale est d'ailleurs banale voire le plus souvent nécessaire chez ce type de patient ayant récupéré d'un arrêt cardiaque. Elle permet la prescription à débit continu de catécholamines, d'anesthésiques barbituriques en cas de convulsion...

Le refroidissement externe ou méthode de référence, par vessies de glace, linges froids mouillés, courant d'air froid est, par contre, cause d'inconfort pour le patient. Elle peut

d'ailleurs causer une vasoconstriction cutanée et gêner la mise en place d'un cathéter de perfusion périphérique.

Outre son intérêt clinique, l'étude se prête également à l'évaluation des conditions de travail du personnel infirmier. Nous proposerons au personnel paramédical d'évaluer les deux techniques de refroidissement, à l'aide d'échelles graduées de 1 à 10, pour plusieurs critères : la facilité de mise en oeuvre de l'hypothermie, l'encombrement de la chambre, l'accessibilité du patient, la surveillance du patient...

Chaque critère de jugement aura pour but d'évaluer un aspect particulier de la mise en oeuvre de l'hypothermie :

- Surveillance du patient : fréquence des allers-retours dans la chambre du patient, fréquence de déclenchement des alarmes, temps passé dans la chambre.
- Encombrement de la chambre : place occupée par le dispositif de refroidissement, gêne occasionnée dans la chambre du patient pour les déplacements et les soins.
- Accessibilité du patient : facilité de réalisation de soins sur le patient lui-même, nécessité de soulever des couvertures, des vessies de glace, précautions dans la manipulation.
- Facilité de mise en oeuvre de l'hypothermie : programmation aisée de la machine, préparation de l'installation pour hypothermie externe, temps passé pour la préparation du système de refroidissement.

Une autre échelle proposée représentera l'avis global de l'infirmier sur le déroulement de l'hypothermie de son patient.

6 Objectifs de la recherche

6.1 Objectif principal

L'objectif primaire est d'évaluer l'amélioration du pronostic à l'aide du refroidissement endovasculaire comparativement à la technique conventionnelle externe de refroidissement.

Il s'agit donc d'une étude randomisée dont le critère de jugement principal est la survie sans séquelle neurologique majeure à J28.

6.2 Objectifs secondaires

Les autres paramètres évalués sont : le rapport coût / efficacité du refroidissement endovasculaire par rapport à la méthode traditionnelle de refroidissement avec évaluation des paramètres de charge en soin, de satisfaction du personnel et du coût directement lié au traitement. En effet, même en l'absence d'amélioration significative du pronostic clinique, notre objectif est également d'étudier les avantages en terme d'allègement de la charge en soins, les coûts additionnels induits par la mise en place de cette technique et les recettes T2A des services de réanimation.

7 Plan expérimental

7.1 Choix du plan expérimental

Plusieurs plans d'étude pouvaient être envisagés : essai randomisé, étude de cohorte, étude cas-témoins. La supériorité de la machine Coolgard™ n'a à ce jour pas été démontrée par rapport à l'hypothermie externe dans la prise en charge précoce de l'arrêt cardio-respiratoire d'origine cardiaque. La faisabilité, la sécurité d'utilisation voire pour certaines études la supériorité de l'hypothermie endovasculaire ont déjà été montrées dans différents domaines (neurologique, neuro-traumatologique, cardiaque et réanimatoire), y compris dans les suites d'un ACR resuscité [De Georgiadis Stroke 2001 ; Keller ICM 2003 ; De Georgia Neurology 2004 ; Steinberg Neurosurgery 2004 ; Diringer CCM 2004 ; Dixon JACC 2002 ; Diringer CCM 2004 ; Mégarbane Réanimation 2003 ; Chakarian Réanimation 2003 ; Al Senani Resuscitation 2004]. Seul un essai randomisé peut cependant permettre la démonstration d'une différence d'efficacité entre les deux méthodes.

Afin de réaliser les ajustements nécessaires, seront recueillis systématiquement :

- caractéristiques des établissements (statut, nombre de lits),

- caractéristiques des services de réanimation (nombre de lits, nombre d'équivalents temps plein médecins, infirmières et aides soignantes...),
- caractéristiques des patients inclus (âge, sexe, co-morbidités notamment cardiaque...),
- caractéristiques des états cliniques (catégories d'admission : médicale, chirurgicale programmée ou non ; immunodépression),
- caractéristiques du mode d'entrée (direct, transfert par la coronarographie...),
- caractéristiques de la gravité de la pathologie sous-jacente (score de McCabe, nombre et type de défaillances supplées, score de gravité à l'admission (SAPS II), score de défaillance d'organes (LODS, SOFA et ODIN).
- Caractéristiques cliniques du patient pouvant être liées à l'hypothermie thérapeutique.

7.2 Nombre de patients

Le nombre total de patients à inclure est de 400 patients soit 200 patients par bras pour avoir une puissance de 80 % dans la mise en évidence (au seuil $\alpha = 5\%$) d'une amélioration de 12 % de la survie sans séquelle, qui passerait de 20% (selon les études actuelles) dans le groupe avec hypothermie externe à 32% dans le groupe avec hypothermie endovasculaire (i.e. odds-ratio égal à 1.9).

7.3 Mode de recrutement

Tout patient admis dans l'un des centres investigateurs pendant la durée d'étude, pour un ACR pré-hospitalier présumé d'origine cardiaque, en fibrillation ventriculaire, en asystolie ou en dissociation électro-mécanique, sera inclus s'il présente tous les critères d'inclusion et ne présente aucun critère de non-inclusion.

7.4 Randomisation

Une liste de randomisation constituée d'enveloppes sera réalisée par l'Unité de recherche Clinique de l'hôpital Lariboisière (Pr Eric VICAUT). Les patients seront randomisés par l'investigateur en charge du protocole qui ouvrira les enveloppes de randomisation dans

l'ordre croissant de numérotation. Dans chacune de ces enveloppes sera notée soit hypothermie par refroidissement externe soit hypothermie endovasculaire « Coolgard ». Une stratification par centre est nécessaire pour assurer l'homogénéité des groupes (système de bloc de randomisation).

Groupe A : hypothermie externe.

Groupe B : hypothermie endovasculaire « Coolgard ».

7.5 Critères d'inclusion

- Patient dont l'âge est ≥ 18 et ≤ 75 ans.
- Patient présentant un ACR extra-hospitalier présumé d'origine cardiaque.
- Patient présentant un délai entre l'arrêt cardiaque et la récupération d'une activité circulatoire spontanée < 60 minutes.
- Patient présentant un délai entre la récupération d'une activité circulatoire spontanée et le début du refroidissement < 240 minutes.
- Patient n'obéissant pas aux ordres verbaux après récupération de l'activité circulatoire spontanée et avant le refroidissement.

7.6 Critères de non inclusion

- « Décision de ne pas réanimer » à l'inclusion (patient moribond ou en limitation de soins, maladie terminale avant inclusion).
- Patiente enceinte.
- Patient présentant une contre-indication à l'emploi d'un cathéter "Coolgard™" : hémorragie clinique ou impossibilité d'accès de la voie veineuse fémorale.
- Indisponibilité de l'hypothermie endovasculaire "Coolgard™".
- Patient présentant une hypothermie à l'inclusion $< 30^{\circ}\text{C}$.
- Patient présentant un ACR extra-hospitalier post-traumatique.
- Patient présentant un ACR extra-hospitalier d'origine post-traumatique ou hémorragique (hémorragie massive).
- Patient présentant un ACR extra-hospitalier d'origine présumée anoxique (par embolie pulmonaire, asthme, pneumopathie...).

- Patient présentant un ACR intra-hospitalier.
- Choc réfractaire ou nécessité d'une assistance circulatoire.

Le choc réfractaire sera défini par la persistance de signes périphériques de choc (PAS < 90 mmHg) malgré optimisation des thérapeutiques conventionnelles maximales (remplissage, catécholamines incluant inotropes et vasopresseurs).

8 Schéma et calendrier de la recherche

8.1 Schéma de la recherche

	0	1	2	3→6	7	8→sortie u→J28	sortie ≤ J28
Consentement éclairé	X						
évaluation clinique	X	X	X	X	X		
PC	X	X	X	X	X	X	X
APS II	X	X	X	X	X		
ODS	X	X	X	X	X		
OFA	X	X	X	X	X		
DDIN	X	X	X	X	X		
*Rapidité	X	X	X	X	X		
**Stabilité	X	X	X	X	X		
***Facilité	X	X	X	X	X		
Recueil biologique	X	X	X	X	X		
Recueil microbiologie	X	X	X	X	X		
McCabe	X	X	X	X	X		
Recueil Antécédents	X	X	X	X	X		
Recueil traitements	X	X	X	X	X		X
Recueil événement Indésirable	X	X	X	X	X		X
****Recueil Événement Indésirable Grave	X	X	X	X	X		X
Recueil actes marqueurs T2A	X	X	X	X	X		X
Recueil actes PRN Réanimation	X	X	X	X	X		
Recueil satisfaction du personnel	X	X	X	X	X		

*Information et consentement : Le consentement ne sera pas demandé au patient avant inclusion conformément à l'article L.1122-1 du Code de Santé Publique (il s'agit d'un protocole

répondant à la situation d'inclusion en urgence). Si applicable, le consentement pourra être signé par un proche ou plus exactement une personne de confiance désignée par le patient avant l'inclusion. Une clause d'inclusion en urgence pourra être envisagée en cas d'impossibilité de consentement pour joindre la personne de confiance du patient ou la personne référente (famille du patient). L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

** Rapidité : Délai pour obtenir la température cible de 33°C.

*** Stabilité : fréquence de survenue d'un écart de température de plus de 1 °C par rapport à la température cible (33°C) pendant les 24 heures du refroidissement, après obtention de la température cible et avant la période du réchauffement.

**** Facilité du réchauffement (durée jusqu'à obtention de la nouvelle température cible de 37°C).

***** Définition des événements attendus dans l'étude voir classification EI/EIG.

8.2 Calendrier de la recherche

- Durée de l'étude pour le patient : 28 jours maximum.
- Evaluation clinique jusqu'à la sortie du service de réanimation et évaluation médico-économique dans les 48 premières heures et si possible jusqu'à la sortie de réanimation.
- Durée de recrutement : 35 mois.
- Durée totale de l'étude : 36 mois.

8.3 Classification des effets indésirables

Les événements indésirables, attendus ou inattendus, graves (EIG) ou non (EI), en rapport avec l'étude ou non liés à l'étude, sont notifiés ci-dessous.

Seuls les certains événements indésirables graves attendus et les événements inattendus sont à déclarer par l'investigateur (* : cf. annexe classification des effets indésirables).

Possiblement liés à l'étude

- Brûlure(s) cutanée(s) liée(s) aux vessies de glace (EIG).
- Electrocutation liée à l'environnement humide (EIG*).

Complications du (des) cathéter(s) d'hypothermie

- Infection ou colonisation du (des) cathéter(s) (EI).

- Complications lors de la pose du (des) cathéter(s) : perte du guide en endo-vasculaire, embolie gazeuse, rupture de ballon contenant le sérum physiologique... (EIG).
- Saignement, hématomes, fistule artério-veineuse, (faux-) anévrisme aux points de ponction des cathéters d'hypothermie ne nécessitant pas de transfusion globulaire (EI).
- Saignement, hématomes, fistule artério-veineuse, (faux-) anévrisme aux points de ponction des cathéters d'hypothermie nécessitant une transfusion globulaire (EIG*).
- Ischémie aiguë ou sub-aiguë du membre inférieur homolatéral au cathéter (EIG*).
- Complications thrombo-emboliques veineuses : phlébite du membre inférieur homolatéral avec ou sans embolie pulmonaire (EIG*).
- Choc septique lié à une infection du cathéter d'hypothermie (EIG*).

Probablement non liés à l'étude

Complications du (des) cathéter(s), en dehors du cathéter d'hypothermie

- Infection ou colonisation du (des) cathéter(s) (EI).
- Complications lors de la pose du (des) cathéter(s) : perte du guide en endo-vasculaire, embolie gazeuse, rupture de ballon contenant le sérum physiologique...(EIG).
- Saignement, hématomes, fistule artério-veineuse, (faux-) anévrisme au(x) point(s) de ponction du (des) cathéter(s) ne nécessitant pas de transfusion globulaire (EI).
- Saignement, hématomes, fistule artério-veineuse, (faux-) anévrisme au(x) point(s) de ponction du (des) cathéter(s) nécessitant une transfusion globulaire (EIG*).
- Ischémie aiguë ou sub-aiguë de membre (EIG*).
- Complications thrombo-emboliques veineuses : phlébite avec ou sans embolie pulmonaire (EIG*).
- Pneumothorax ou pneumomédiastin après pose de cathéter (EIG).
- Choc septique lié à une infection d'un cathéter central (EIG*).

Cardio-vasculaires et hémodynamiques

- Chocs hypovolémique, hémorragique, septique, cardiogénique (droit ou gauche) et chocs mixtes (EIG).

- Choc anaphylactique par injection d'iode (coronarographie) (EIG).
- Choc anaphylactique non lié à l'injection d'iode (EIG*).
- Syndrome coronarien aigu (récidive) (EIG).
- Péricardite et tamponnade (EIG).
- Trouble du rythme ou de la conduction cardiaque (EIG).

Respiratoires

- Pneumopathie d'inhalation ou pneumopathie communautaire (EIG).
- Pneumopathie nosocomiale (après H48 d'hospitalisation) (EIG).
- Syndrome de détresse respiratoire aigu (EIG).
- Embolie pulmonaire sans phlébite (EIG).
- Pneumothorax ou pneumomédiastin sous ventilation mécanique (EIG).
- Extubation(s) accidentelle(s) ou auto-extubation, avec réintubation(s) dans la semaine suivant l'extubation (EIG).
- Complications de l'intubation ou de la trachéotomie : fistule oeso-trachéale, pneumomédiastin, emphysème sous-cutané...(EIG).
- Difficultés de sevrage ventilatoire (EI).

Métaboliques et rénales

- Troubles métaboliques symptomatiques : dysnatrémie, dyskaliémie, dyscalcémie, hypoglycémie ou hyperglycémie... (EI).
- Rhabdomyolyse (EI).
- Insuffisance rénale aiguë (dialysée ou non) (EIG).
- Infection urinaire (EI).

Neurologiques

- Troubles de conscience, encéphalopathie et syndrome confusionnel (EIG).
- Convulsion(s) et état de mal épileptique (EIG).
- Accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) ou hématome intracérébral (EIG).

- Encéphalopathie post-anoxique (EIG).
- Séquelles neurologiques, cognitives ou psycho-motrices (EIG).
- Paralyse phrénique et poly-neuromyopathie de réanimation (EIG).

ORL

- Troubles de déglutition (EIG).
- Sinusites sans signes de sepsis et ne nécessitant pas de drainage (EI).
- Saignements d'origine ORL ne nécessitant pas de transfusion (EI).
- Lésions des cordes vocales et dysphonie réversibles (EI).
- Granulome ou sténose laryngo-trachéale (EIG).

Divers (hématologiques, digestifs, cutané-muqueux, osseux, infectieux...)

- Brûlure(s) cutanée(s) liée(s) au défibrillateur (EI).
- Conjonctivites et lésions de cornées bénignes (EI).
- Escarres cutané-muqueux (EIG).
- Allergie ou effet(s) secondaire(s) de médicament(s) (EIG).
- Fractures costales, volets costaux ou disjonction sterno-costale (EIG).
- Hémorragie digestive (haute ou basse) (EIG).
- Hémorragie rétro-péritonéale (EIG*).
- Ischémie mésentérique (EIG*).
- Thrombopénie (EIG).
- Trouble de l'hémostase (EIG).
- CIVD.
- Transfusion (plaquettaire ou globulaire) (EIG).
- Accidents transfusionnels (EIG).
- Sepsis (EIG).
- Sepsis sévère (EIG).

Décès attendu (liée à l'évolution de la maladie) ou inattendu : EIG*

9 Procédures évaluées

A l'appel du SAMU ou des Pompiers, vérifier avec le médecin régulateur ou le transporteur que le patient vérifie les critères d'inclusion. Remplir la fiche d'inclusion et effectuer la randomisation.

9.1 Procédure de refroidissement endo-vasculaire (par Coolgard™)

Objectif : obtenir une température corporelle cible égale à 33°C.

A/ Pose du cathéter et préparation du dispositif et de ses accessoires

Le cathéter veineux « Icy » sera posé soit en réanimation, soit en salle de coronarographie.

B/ Mise en route du « Coolgard » en refroidissement à vitesse maximale

- Le protocole détaillé de mise en route du « Coolgard » sera toujours disponible dans le service et affiché en permanence sur la machine.
- Dès l'arrivée en réanimation et le cathéter « Icy » en place, mettre la sonde urinaire avec sonde thermique spécifique, servant de température de référence. La raccorder au « Coolgard » sur la prise **T1**.
- Mettre en place le circuit et le « serpentín », la poche de sérum physiologique. Purger les lignes. Enfin, raccorder les lignes au cathéter « Icy ».
- Programmer le « Coolgard » : l'objectif à atteindre est d'obtenir une température cible du patient de 33°C, en vitesse maximale de refroidissement soit 0,7°C/h et/ou pendant 24 heures à partir du moment de début de l'hypothermie.
- Démarrer le refroidissement en notant l'heure et la température initiale du patient.

C/ Surveillance initiale et fin du refroidissement

- Recueillir les températures horaires selon le protocole de surveillance prévu (la température est notée sur la feuille de surveillance infirmier). La température qui doit être notée par les infirmiers est la température vésicale (température de référence).
- La durée totale depuis la mise en hypothermie est de 24 heures.

- À la fin de cette période de 24 heures, reprogrammer le « Coolgard » pour un réchauffement de 0,5°C / heure jusqu'à l'obtention de la nouvelle température cible de 37°C (soit une période de réchauffement de 8 h pour aller de 33 à 37 °C).
- Après atteinte de cette température (37°C), débrancher les lignes, retirer le cathéter veineux « Icy » et le mettre en culture.
- Noter la température sur la feuille de surveillance infirmier toutes les heures jusqu'à 37°C puis toutes les 3 heures.
- Recueillir sur l'ordinateur PC les courbes de température (données thermiques enregistrées pendant les 24 heures) : connecter la machine « Coolgard » par le câble prévu à cet effet et suivre la démarche indiquée.

9.2 Procédures d'hypothermie externe

Objectif : obtenir une température corporelle cible égale à 33°C. La réfrigération pourra être adaptée en fonction des moyens disponibles sur place.

A/ Systématiquement :

- Rafraîchissement de la chambre du patient au mieux à l'aide de climatiseurs, ou à défaut en plaçant un ventilateur devant une bassine remplie de glace. Tendre de grands draps, mouillés avec de l'eau froide. En période fraîche, on peut également ouvrir les fenêtres. La température ambiante (minima et maxima) sera également recueillie pendant la période de refroidissement.
- Déshabiller complètement le patient.

B/ Techniques disponibles :

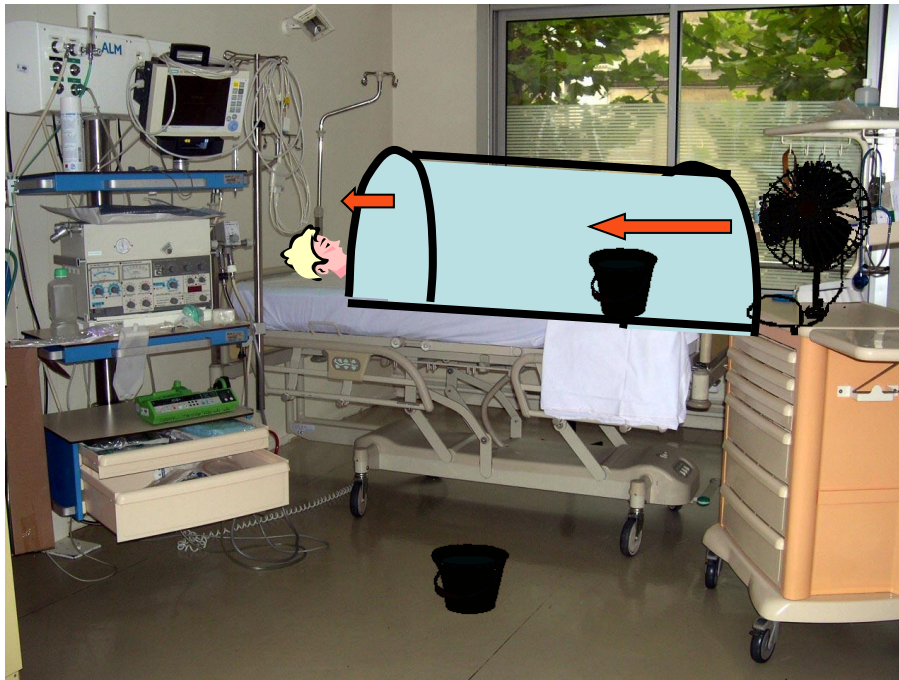
L'application de glace (sous forme de vessie remplie de glaçons) sur l'ensemble des téguments du patient est généralement initiée le plus rapidement possible. Cette technique entraîne cependant une vasoconstriction réflexe qui s'oppose théoriquement à la perte calorifique. Ainsi, ces vessies ne devraient pas en théorie être au contact direct de la peau du patient : elles seront donc posées sur un drap les séparant (technique "Bernard").

Cette manœuvre doit être associée en alternance à d'autres mesures :

- Vaporisation d'eau sur les téguments.
- Ventilateur brassant de l'air : il est impératif d'obtenir l'évaporation de l'eau au contact de la peau. Pour cela il faut que la peau soit mouillée et que de l'air « chaud » passe dessus ; si l'eau est fraîche, elle va se réchauffer au contact de la peau et s'il y en a peu, cela n'entraînera pas de vasoconstriction surtout si l'air est chaud (période estivale).
- Application de linges humidifiés avec de l'eau froide sur l'ensemble des téguments. Les linges doivent être humidifiés régulièrement et l'air brassé à l'aide de ventilateurs.
- **Les systèmes de refroidissement externes actifs ne sont pas utilisables** dans cette étude, comme par exemple l'emploi de matelas véhiculant de l'air frais et couvrant le patient (technique de Sterz). Les nouveaux systèmes de refroidissement externe transcutanés utilisant des électrodes collantes refroidissantes et simulant une immersion corporelle (Artic Sun*, Medivance, Louisville, Colorado, USA) ne pourront également être utilisés. De la même façon, les couvertures externes placées sous et sur le patient et véhiculant de l'eau refroidie (Blanketrol II*, Arcomedic, Rueil Malmaison, France) ne seront pas employées.
- **Le refroidissement par perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique maintenu à 4°C au réfrigérateur (et non congelé) à la dose de 30 ml/kg en 30 minutes** [Bernard Resuscitation 2003] utilisé le plus souvent en pré-hospitalier devra être soigneusement monitoré quel que soit le groupe d'inclusion. Il ne sera pas recommandé dans cette étude ni réalisé après inclusion du patient, et ce quel que soit le bras de randomisation (apport non négligeable de liquides de remplissage vasculaire avec pour le moment une validation dans l'ACR par le biais d'études pilotes uniquement).

C/ Idéalement (cf. schéma du « tunnel »)

- Utilisation d'arceaux placés au-dessus du patient et recouverts de draps humidifiés régulièrement. Le ventilateur est placé soit à la tête soit aux pieds du patient et brasse l'air en dessous des arceaux. Des vessies de glace ou des bassines remplies de glaçons peuvent être disposées à côté du patient, idéalement sans contact direct avec la peau.



D/ Surveillance initiale et fin du refroidissement

- Dès l'arrivée en réanimation, mettre la sonde urinaire avec sonde thermique spécifique, servant de température de référence.
- Noter l'heure et la température initiale du patient dès le démarrage du refroidissement.
- Recueillir les températures horaires selon le protocole de surveillance prévu (la température est notée sur la feuille de surveillance infirmière). La température qui doit être notée par les infirmiers toutes les heures est la température vésicale (température de référence).
- La durée totale depuis la mise en hypothermie est de 24 heures.
- À la fin de cette période de 24 heures, débute la période de réchauffement. Celui-ci sera passif (arrêt de l'hypothermie) éventuellement associé à la mise en place d'une couverture de survie si nécessaire.
- Noter la température sur la feuille de surveillance infirmier toutes les heures jusqu'à 37°C puis toutes les 3 heures.

9.3 Traitements concomitants

Thérapeutiques concomitantes associées aux refroidissements endovasculaire et externe

A/ Sédation : Initialement dans les 24 premières heures en cas de désadaptation du patient au ventilateur (but = faciliter la ventilation artificielle), d'agitation ou de frissons :

- Midazolam (Hypnovel®) : 0,125 mg/kg/h
- Fentanyl : 0,002 mg/kg/h ou Sufentanyl : 0,0002 mg/kg/h

Puis ajustement des doses pour les 32 heures incluant le refroidissement et la période de réchauffement).

B/ Prévention des frissons et des tremblements

- Utiliser des curares si le patient est sédaté et les convulsions maîtrisées, comme le pancuronium (Pavulon®) à la dose de 0.1 mg/kg toutes les 2 h pendant 32 h.

C/ Traitement des convulsions

- Utiliser en priorité des benzodiazépines (cf. supra) puis des barbituriques.

D/ Antipyrétiques

Ils n'ont jamais fait la preuve de leur utilité et doivent être évités.

10 Critères d'évaluation

10.1 Critère principal

Le critère principal de jugement est la survie sans séquelle neurologique à J28 (i.e. valeur de l'échelle de performance cérébrale ou Score de Pittsburgh = 1) et la survie à J28 sans séquelle neurologique grave (i.e. valeur du Score de Pittsburgh \leq 2). Les catégories 1 et 2 du Score de Pittsburgh définissent l'état neurologique satisfaisant. Le modèle inclura les paramètres de gravité clinique des patients recueillis à l'entrée. Il permettra d'évaluer l'odds-ratio des 2 méthodes, ajusté sur les paramètres de gravité.

10.2 Critères secondaires

Les critères secondaires sont :

- **Pour les patients** : la rapidité d'obtention de la température cible : temps (en heure et minutes) entre le début de l'hypothermie et l'obtention de la valeur cible (temps nécessaire d'obtention de la température de 33°C) ; les vitesses moyennes de décroissance

de la température ; la stabilité de la température : fréquence de survenue d'un écart de 1°C par rapport à la température cible, après atteinte de celle-ci et avant le début du réchauffement (nombres d'écart de plus de 1°C par rapport à 33°C observés pendant les 24 heures suivant l'obtention de l'hypothermie) ; la facilité du réchauffement : temps depuis le début du réchauffement jusqu'au retour à la température de 37°C et les vitesses moyennes de réchauffement observées avec les 2 méthodes.

Ces tests seront comparés par test de Mann-Whitney.

Seront également comparés le mode et l'étiologie de l'ACR, la durée des manœuvres de ressuscitation, la réalisation d'une angioplastie coronaire, le nombre de défaillance d'organe, l'IGS II à l'admission, l'évolution (décès, complications, séquelles neurologiques) et les durées d'hospitalisation en réanimation et de ventilation.

- **Pour le personnel soignant** : auto-évaluation de la satisfaction des équipes soignantes quant à la maniabilité des deux procédures par plusieurs échelles visuelles analogiques (indice de satisfaction des personnels paramédicaux). Coût de la charge de travail et de la charge en soins des 48 premières heures, ~~évalué à l'aide de PRN réa.~~

- **Pour la collectivité** : coût tarifaire des séjours en réa estimé pour l'arrêt cardiaque à partir des actes marqueurs de la T2A (recettes T2A des services de réanimation), coûts global et des 48 premières heures d'hospitalisation,

11 Gestion des données et statistiques

11.1 Gestion des données

~~Les facilités offertes par Internet seront utilisées pour colliger ces informations et seront accessibles sur le site internet protégé : <http://www.rees-france.com>.~~

Cette gestion fera l'objet d'une soumission du dossier à la CNIL.

Confidentialité et chaînage des informations :

~~Pour éviter les éventuels problèmes de confidentialité de données nominatives, nous pouvons identifier un dossier-patient, non pas par son identité réelle, mais à l'aide d'un numéro unique~~

appelé « identifiant patient » généré par l'établissement le prenant en charge et qui seul connaîtra la correspondance entre cet identifiant et l'identité du patient. A chaque saisie, ce numéro unique ~~et indécryptable~~ par patient permettra d'authentifier le patient, et de réunir et chaîner les informations saisies, chaque semaine, le concernant.

On peut déjà définir les principales tables de recueil :

- Caractéristiques Etablissement et Service de Réanimation
- Identification patient
- Questionnaire médical à l'entrée (défaillances organiques, score de Mac Cabe, diagnostic principal, co-morbidités)
- IGS II à l'entrée
- Inclusion : critères d'inclusion et de non-inclusion avec date d'inclusion le cas échéant
- Traitement par refroidissement externe ou endovasculaire
- PRN Réanimation
- Actes classants CCAM
- Sorties (de traitement, de réanimation et d'hôpital)
- Diagnostic à la sortie

11.2 *Statistiques*

11.2.1 Analyses statistiques des données médicales

11.2.1.1 **Stratégie d'analyse des données collectées et Populations analysées**

L'analyse statistique principale portera sur l'ensemble des patients randomisés (Intention de traiter). En cas de données manquantes, la dernière valeur disponible de la variable considérée sera utilisée (procédure LOCF).

Une analyse des patients ayant suivi l'intégralité de l'étude sans violations majeures (i.e. per protocole) sera faite et considérée comme secondaire.

11.2.1.2 Analyses Statistiques

- **Analyse descriptive**

L'analyse statistique descriptive comprendra pour chaque paramètre quantitatif : moyenne, déviation standard, minimum, maximum, médiane et quartiles, nombre de valeurs manquantes. Les paramètres qualitatifs seront exprimés par la fréquence de distribution et les intervalles de confiance bilatéraux à 95% associés.

- **Tests statistiques**

Données démographiques et cliniques de base

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'entrée dans l'étude dans les 2 groupes étudiés seront comparées à l'aide du test du Chi-2 pour les variables qualitatives et par test t ou test de Mann-Withney pour les variables quantitatives (selon le caractère gaussien ou non de la distribution statistique)

Critère principal

Les pourcentages de patients survivants à J28 sans séquelles neurologiques (cf définition paragraphe 10.1) seront comparés par test de régression logistique multivariée. Le modèle inclura les paramètres de gravité clinique des patients recueillis à l'entrée dans l'essai. Il permettra d'évaluer l'odds-ratio des 2 méthodes, ajusté sur les paramètres de gravité.

Critères secondaires

Les temps nécessaires pour l'atteinte de la température cible ; les vitesses moyennes de décroissance de la température ; les nombres d'écart de plus de 1°C par rapport à la température cible observés pendant les 24 heures suivant l'obtention de l'hypothermie, les vitesses moyennes de réchauffement observés avec les 2 méthodes seront comparés par test de Mann-Whitney.

Fréquence des événements graves non prévus liés à chaque méthode

Les 2 groupes seront comparés par test de probabilité exacte de Fisher.

- **Analyses exploratoires**

Des modèles de régressions multiples seront aussi construits afin d'évaluer les variables pouvant intervenir dans la rapidité d'atteinte de la température cible

11.2.2 Analyse statistique des données économiques

Analyse descriptive

On cherchera dans un premier temps à dresser une typologie des différents services de réanimation de l'hexagone et en particulier du profil de patients recrutés.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans les 2 groupes seront comparées à l'aide du test du Chi-2.

Estimation et comparaison des coûts

La méthode la plus classique pour comparer les coûts moyens entre deux groupes de traitement est le test de Student. Ce test est toutefois fondé sur l'hypothèse d'indépendance des données et de normalité des distributions de coûts dans chacun des groupes comparés. Or généralement la distribution des données de coûts est dissymétrique, dispersée vers la droite. L'hypothèse de normalité a donc toutes les chances de ne pas être respectée. Le test de Mann-Whitney pourrait éventuellement être utilisé puisqu'il ne fait aucune hypothèse sur la distribution des données. Toutefois, il ne compare pas les coûts moyens mais les coûts médians. De plus, les résultats sont sensibles à l'hétérogénéité des variances des deux groupes. Il serait enfin possible d'obtenir un autre estimateur de la moyenne en supposant que les données sont log-normales. Mais la comparaison des coûts associée par cette méthode n'est justifiée que si la loi log-normale est proche de la vraie distribution des coûts. Une alternative à ces méthodes paramétriques et non-paramétriques de comparaison des coûts entre deux groupes de traitement est le bootstrap non paramétrique ; c'est celle qui sera mise en oeuvre

~~Les résultats de mesure de satisfaction du personnel infirmier par échelles visuelles analogiques feront l'objet d'une Analyse en Composantes Principales dans le but de mettre en évidence les contributions des différents items aux dimensions pertinentes à retenir dans l'appréciation des deux techniques de refroidissement par le personnel soignant. L'indice de satisfaction final pourra être multidimensionnel ou non.~~

~~Les coûts de la charge en soins entre les malades traités par refroidissement endovasculaire et refroidissement externe seront comparés en utilisant à la fois un test paramétrique (test t pour séries indépendantes) et non paramétriques (test de Mann-Whitney), ceci afin de prendre en compte les différents points de vue d'une évaluation économique [Thompson 2002].~~

Les logiciels statistiques SAS version 8.2 et SPSS version 11.0 seront utilisés pour l'analyse. Le risque Alpha sera égal à 5 % et les intervalles de confiance seront calculés à 95 %.

~~Analyse de Monte Carlo~~

~~Les analyses classiques sont des analyses ponctuelles où l'on ne peut pas faire varier plus de trois variables en même temps. Nous proposons de conduire une analyse de Monte Carlo qui permet, en introduisant des densités de probabilité sur les variables clé, de les faire varier simultanément. On construira un nuage de points correspondant à l'incertitude sur ce ratio (par bootstrap). Cette technique génère autant d'observation que désiré, et pallie la faiblesse des effectifs pour gagner en puissance lors de l'inférence sur les ratios calculés.~~

Estimation du ratio coût/efficacité différentiel

La réalisation d'un recueil de données de type microéconomie permettra de disposer, sur un faible échantillon, de couples de données (efficacité, coût). À partir de ces observations, il est possible de construire un modèle entièrement stochastique permettant l'inférence sur le ratio coût /efficacité différentielle ~~apportés par l'introduction~~ de cette nouvelle technique de refroidissement par rapport à l'ancienne ~~. En particulier, il sera possible d'obtenir un intervalle de confiance sur le ratio coût efficacité différentiel. Les résultats de cette~~

~~analyse seront à comparer avec ceux obtenus par l'analyse décisionnelle classique qui porte sur l'ensemble des patients recrutés pour l'étude.~~

-L'incertitude qui entoure son estimation ponctuelle n'est toutefois pas mesurable avec les méthodes standards,. Nous utiliserons la méthode du bootstrap pour en estimer la dispersion .Dans l'éventualité où des ratios négatifs seraient observés., les résultats seront présentés en terme de courbes d'acceptabilité

Analyse factorielle

Les résultats de mesure de satisfaction du personnel infirmier par échelles visuelles analogiques feront l'objet d'une Analyse en Composantes Principales dans le but de mettre en évidence les contributions des différents items aux dimensions pertinentes à retenir dans l'appréciation des deux techniques de refroidissement par le personnel soignant. L'indice de satisfaction final pourra être multidimensionnel ou non.

~~Le risque alpha sera égal à 5 % en procédure bilatérale et les intervalles de confiance seront calculés à 95 %.~~

11.3 Responsable de l'analyse des données et logiciels de travail

L'analyse des données médicales sera faite sous la responsabilité du Pr Eric Vicaut à l'Unité de Recherche Clinique Lariboisière St-Louis.

L'analyse des données médico-économiques sera effectuée par le Pr. Robert Launois, Université Paris XIII et la société REES France.

Les logiciels SAS 8.2 (SAS Institute), BMDP (UCLA at Los Angeles), SOLAS (Statistical Solution) et STATXact/LogXact (Cytel Software) seront utilisés.

12 Gestion des évènements indésirables graves

Tout évènement indésirable subi par une personne pendant une recherche biomédicale, qu'il soit considéré ou non comme lié au traitement ou à la stratégie étudiée.

Un événement indésirable grave est un événement indésirable ayant pu contribuer à la survenue :

- d'un décès
- d'une mise en jeu du pronostic vital
- d'une hospitalisation ou de la prolongation d'une hospitalisation
- d'une séquelle entraînant une incapacité ou une invalidité
- d'une anomalie congénitale
- de tout autre événement ne répondant pas aux qualifications ci-dessus énumérées, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave » notamment certaines anomalies biologiques ou événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur

Pendant une recherche biomédicale, l'investigateur est tenu d'informer le promoteur de la survenue d'un tel événement. Il doit remplir la fiche d'observation d'un événement indésirable grave située à la fin du cahier d'observation et télécopier ce document

AU PROMOTEUR

Un fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, exemples :

- Fréquence accrue d'événements indésirables graves dans un groupe de patients de la recherche, résultats d'analyses intermédiaires pertinents quant à la sécurité des personnes (efficacité insuffisante).
- Observations d'événements indésirables graves et inattendus, susceptibles d'être dus au traitement ou à la stratégie évaluée, survenant au cours d'un autre essai ou provenant de notification spontanée ou de publication ou d'une autorité réglementaire.

Ces événements indésirables graves, pour lesquels il existe une relation temporelle avec l'étude, ne sont pas nécessairement la conséquence des traitements de l'étude.

Les bilans cliniques, les examens diagnostiques et les examens de laboratoire appropriés seront mis en route afin d'identifier l'origine de la réaction et les résultats de ces explorations ainsi que l'évolution du trouble seront rapportés.

L'investigateur a la responsabilité d'informer le CCPPRB de tous les événements indésirables graves survenant durant l'étude. Dans le cas particulier où l'événement indésirable grave semble plutôt lié à un problème technologique ou un problème d'utilisation du matériel, l'investigateur devra également informer le correspondant local de matériovigilance.

Le promoteur a la responsabilité d'informer l'AFSSAPS de tous les événements indésirables graves.

13 Aspects logistiques, légaux et généraux

Soumission au CCPPRB et déclaration au ministère chargé de la santé

L'investigateur coordonnateur de l'étude a soumis ce protocole au Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale de..... en accord avec l'article L.1123-6 de la Loi Huriet. L'avis de ce comité consultatif est notifié dans la lettre d'intention adressée par le promoteur au ministère avant le début de l'étude. Le promoteur et l'investigateur coordonnateur signeront conjointement le protocole et la annexes (notice d'information et de consentement) qui auront été avalisés par le CCPPRB.

Amendement au protocole de l'étude et extension de l'étude

Il n'y aura pas d'altération ou de changement à ce protocole sans accord de l'ensemble des investigateurs et du promoteur Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. En cas d'un tel accord, les modifications prévues devront faire l'objet d'un amendement qui sera joint au protocole. Tout amendement au protocole de l'étude devra être notifié au CCPPRB par le coordonnateur si les altérations prévues modifient les aspects éthiques ou médico-scientifiques de l'étude (critère d'évaluation, adjonction d'un nouveau centre,....). Des modifications mineures d'ordre administratif ne nécessitent pas un nouvel avis du CCPPRB. Le promoteur informera l'autorité de Tutelle.

Documentation de l'étude

Avant de commencer l'étude, l'investigateur fournira aux représentants du promoteur une copie de son curriculum vitæ personnel ainsi que de ceux de ses co-investigateurs. Il s'engagera à respecter les obligations de la loi Huriot, les termes de la Déclaration d'Helsinki, à mener cette étude selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et selon le protocole. Un exemplaire daté et signé de l'engagement scientifique sera remis aux représentants du promoteur.

Notice d'information du patient et consentement

Les patients ne pourront participer à cette étude que s'ils ont donné leur consentement par écrit. S'il est dans l'impossibilité de signer lui même, cas le plus probable chez ces patients ayant présenté un arrêt cardio-respiratoire et ne répondant pas aux ordres verbaux (critère d'inclusion), le consentement devra être signé par un proche ou plus exactement une personne de confiance désignée par le patient et ce au mieux avant l'inclusion. Une clause d'inclusion en urgence pourra être envisagée en cas d'impossibilité de consentement par le patient et en cas d'impossibilité pour joindre la personne de confiance du patient ou la personne référente (famille du patient). L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

Au préalable, une information de la part du médecin sur : le but de cette étude, la durée de leur participation, les procédures qui seront suivies, les bénéfices, les risques prévisibles, les désavantages qui pourraient résulter des traitements, la confidentialité des données, la couverture par assurance.

L'ensemble de ces informations est résumé sur une note d'information remise à chaque patient. Le formulaire de consentement sera signé en trois exemplaires par le patient et le médecin investigateur. Une copie de ce document sera remise à la personne participant à l'étude ; l'investigateur devra garder le deuxième exemplaire dans ses archives pendant un minimum de 15 ans ; le troisième exemplaire sera remis à la fin de l'étude au promoteur sous enveloppe scellée.

Procédures de monitoring

L'investigateur et les co-investigateurs acceptent de recevoir l'assistant de recherche clinique nommé par le promoteur Assistance Publique - Hôpitaux de Paris à intervalles réguliers dans le cas où le monitoring est à la charge de la DRRC. Lors de ces visites sur site le monitoring sera effectué en fonction de la catégorie de risque associée au protocole comme défini dans les procédures de la DRRC.

Responsabilité

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris est le promoteur de cette étude. En accord avec la Loi Huriet, elle a pris une assurance couvrant sa responsabilité civile pour les dommages potentiels qui pourraient survenir à des sujets participant à cette étude.

Comme toute recherche biomédicale réalisée au sein de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, l'essai peut bénéficier d'une procédure d'audit interne ou externe. L'ensemble des renseignements concernant les sujets seront traités de façon anonyme en étant couverts par le secret médical. Les données recueillies pour l'étude font l'objet d'un traitement informatisé déclaré à la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

Archivage

Les cahiers d'observation ainsi que toutes les observations seront conservés par l'investigateur pendant 15 ans. Le promoteur gardera un duplicata de ces informations pendant 15 ans également.

Rapport final

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

Bibliographie :

- Abella BS, Rhee JW, Huang KN, et al. Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: A current practice survey. *Resuscitation*. 2005;64:181-186.
- Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraisse F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C, Dhainaut JF, Cavaillon JM. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation*. 2002;106:562-568.
- Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard™ System and Icy™ catheter following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004;62:143-150.
- Benson DW, Williams GR Jr, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg*. 1959;38:423-424.
- Berne RM, Jones RD, Cross FS. Myocardial hypothermia in elective cardiac arrest. *J Appl Physiol*. 1958;12:431-436.
- Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical Trials of induced hypothermia in comatose survivors of out-of hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med*. 1997;30:146-153.
- Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation*. 2003;56:9-13.
- Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557-63.
- Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1986;314:397-403.
- Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group. A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1991;324:1225-31.

- Chakarian JC, Clabault K, Lesault PF, Lamia B, Girault C, Tamion F, Richard JC, Bonmarchand G. Faisabilité et morbidité de l'hypothermie induite dans les arrêts cardiorespiratoires dans la pratique courante d'un CHU. *Réanimation*. 2003. Vol 12. 232S (SP191).
- Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1268-1275.
- Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of hospital ventricular fibrillation. *JAMA*. 2002;288:3008-3013.
- Cummins RO, Hazinski MF. The most important changes in the international ECC and CPR Guidelines 2000. *Circulation* 2000;102[Suppl I]:I-371 - I-376.
- Georgiadis D, Schwarz S, Kollmar S, and Schwab S. Endovascular Cooling for Moderate Hypothermia in Patients With Acute Stroke: First Results of a Novel Approach Stroke. 2001;32;2550-2553.
- De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (Cool Aid): A feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology*. 2004; 63:312-317.
- Diringner MN, for the Neurocritical Care Fever Reduction Trial Group. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med*. 2004;32:559-664.
- Dixon S, Whitbourn RJ, Dae MW, et al. Induction of Mild Systemic Hypothermia With Endovascular Cooling During Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *JACC* 2002; 40:1928-1934.
- Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, et al. Hypothermia After Cardiac Arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation*. 2001. 104:1799-1804.
- Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, et al. Mild hypothermia induced by a Helmet device: A clinical feasibility study. *Resuscitation*. 2001;51:275-281.
- Hossmann KA. Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats. *Crit Care Med* 1988;16:964-71.

- Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, et al, on behalf of the Collaborative Group on induced Hypothermia for neuroprotection After Cardiac Arrest. *Crit Care Med* 2005;33:414-418.
- International Liaison Committee on Resuscitation, European Resuscitation Council and American Heart Association. Part 2 : Adult basic life support. *Resuscitation*. 2005;67 :187-201.
- International Liaison Committee on Resuscitation, European Resuscitation Council and American Heart Association. Part 4: Advanced life support. *Resuscitation*. 2005;67 :213-247.
- Keller E, Imhof HG, Gasser S, et al. Endovascular cooling with heat exchange catheters:a new method to induce and maintain hypothermia *Intens Care Med*. 2003; 29:939 -943.
- Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, et al. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: A prospective randomized study. *Critical Care Med*. 1993;21:1348-1358.
- Mégarbane B, Delerme S, Delahaye A, Résière D, Deye N, Baud F. Hypothermie endovasculaire au décours d'un arrêt cardio-respiratoire. *Réanimation*. 2003;12(Suppl 13):146S-147S.
- Markarian GZ, Lee JH, Stein DJ, Hong SC. Mild hypothermia: Therapeutic window after experimental cerebral ischemia. *Neurosurgery*. 1996;38:542-550.
- Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med*. 1988;16:942-6
- Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, Bottiger BW, Morley PT, Nolan JP, Okada K, Reyes C, Shuster M, Steen PA, Weil MH, Wenzel V, Hickey RW, Carli P, Vanden Hoek TL, Atkins D; International Liaison Committee on Resuscitation. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108:118-21.

- Normand S, François B, Clavel M, Bonnivard M, Dugard A, Alaux G, Vignon P. Faisabilité et tolérance d'une nouvelle technique de refroidissement interne : le système Coolgard. *Réanimation*. Vol 12, Suppl 3 : 232 (SP190).
- Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14.720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation*. 2003;58:297-308.
- Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intens Care Med*. 2004;30:556-575.
- Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, Nikki P, Sarna S, Kajaste S. Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA*. 1990;264:3171-7.
- Safar P. Resuscitation from clinical death: pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Crit Care Med*. 1988;16:923-41.
- Safar PJ, Kochanek PM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:612-3.
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J*. 1997;18:1231-1248.
- Saulnier F, Durocher A, Drault JN. Nursing Care Evaluation : how to measure it and why. *Thérapie*. 1994;49:195-200.
- Steinberg GK, Ogilvy CS, Shuer LM, et al. Comparison of endovascular and surface cooling during unruptured cerebral aneurysm repair. *Neurosurgery*. 2004;55:307-315.
- The 1998 European Resuscitation Council guidelines for adult advanced life support. Advanced Life Support Working Group of the European Resuscitation Council. *BMJ*. 1998;316:1863-9.

- The 1998 European Resuscitation Council guidelines for adult single rescuer basic life support. Basic Life Support Working Group of the European Resuscitation Council. *BMJ*. 1998;316:1870-6.
- The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549-56.
- Thompson SG, Barber JA: How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? *Br Med J*. 2002;320:1197-1200.
- Williams GR Jr, Spencer FC. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Ann Surg*. 1958;148:462-468.
- Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest: a clinical feasibility trial. *Stroke*. 2000;31:86-94.

Annexes :

- Score d'IGS II (SAPS II)
- Classification de Mac Cabe (maladie chronique préalable)
- Score de Glasgow (coma)
- Echelle de dyspnée (NYHA)
- Scores de défaillance d'organe de LOD
- Scores de défaillance d'organe de SOFA
- Echelle de performance cérébrale de Pittsburgh
- Echelle de performance globale de Pittsburgh
- Classification des effets indésirables « Etude ICEREA »
- Consentement éclairé