

## **e-Club préliminaire**

### **Auteurs :**

Francis Desmeules R2, Médecine urgence spécialisée  
Joël Ladouceur R3, Formation complémentaire en médecine d'urgence  
Guillaume Martel R3, Médecine d'urgence spécialisée  
Superviseur : Dr Éric Mercier MD MSc FRCPC

**Date du club de lecture :** 15 mars 2022

**Titre :** *Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest*

**Référence :** Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullén S, Rylander C, Wise MP, Oddo M, Cariou A, Bělohávek J, Hovdenes J, Saxena M, Kirkegaard H, Young PJ, Pelosi P, Storm C, Taccone FS, Joannidis M, Callaway C, Eastwood GM, Morgan MPG, Nordberg P, Erlinge D, Nichol AD, Chew MS, Hollenberg J, Thomas M, Bewley J, Sweet K, Grejs AM, Christensen S, Haenggi M, Levis A, Lundin A, Düring J, Schmidbauer S, Keeble TR, Karamasis GV, Schrag C, Faessler E, Smid O, Otáhal M, Maggiorini M, Wendel Garcia PD, Jaubert P, Cole JM, Solar M, Borgquist O, Leithner C, Abed-Maillard S, Navarra L, Annborn M, Undén J, Brunetti I, Awad A, McGuigan P, Bjørkholm Olsen R, Cassina T, Vignon P, Langeland H, Lange T, Friberg H, Nielsen N; TTM2 Trial Investigators. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2021 Jun 17;384(24):2283-2294. doi: 10.1056/NEJMoa2100591.

**PMID :** 34133859

**Question PICO :** Chez les adultes avec un retour de la circulation spontanée (RCS) après un arrêt cardiorespiratoire survenu en extrahospitalier, est-ce que l'hypothermie thérapeutique permet d'améliorer la survie à 6 mois ainsi que le devenir neurologique en comparaison avec la normothermie?

**Population :** Adultes, inconscients, en RCS depuis au moins 20 minutes à la suite d'un arrêt cardiorespiratoire survenu en extrahospitalier de cause cardiaque ou d'étiologie inconnue.

**Intervention :** Hypothermie thérapeutique induite définie comme une température corporelle de 33°C (méthode de surface ou intravasculaire).

**Comparaison :** Normothermie définie comme une température corporelle inférieure à 37.5°C.

### **Outcomes (issue clinique) :**

- Primaire : Mortalité de toutes causes à 6 mois
- Secondaire :
  - o Mauvais fonctionnement neurologique à 6 mois (Score de Rankin modifié entre 4 et 6)
  - o Qualité de vie (Score EC-5D-5L)
  - o Nombre de jours vivants après le congé de l'hôpital jusqu'à 180 jours
  - o Délai avant de mourir (Time to death analysis)

**Conclusion des auteurs de l'article :** Chez les patients en coma après un arrêt cardiorespiratoire survenu en extrahospitalier, l'hypothermie thérapeutique n'a pas permis de réduire la mortalité à 6 mois en comparaison avec la normothermie.

## Grille d'analyse critique

### 1. Les résultats sont-ils valides ?

#### a) Le groupe à l'étude et le groupe contrôle avaient-ils un pronostic semblable au début de l'étude?

**i. Les patients ont-ils été randomisés?** Oui, la randomisation a été faite au département urgences, en angiographie ou aux soins intensifs. Elle a été effectuée par blocs permutés de tailles variables via une application web et stratifiée par site. Il y a eu co-inscription dans l'étude TAME<sup>1</sup> par allocation factorielle 2x2 (50% des patients de chaque groupe de TTM2 ont été randomisés dans chacun des groupes de TAME). Les patients étaient exclus si la randomisation n'avait pas été faite dans les 180 minutes après le RCS.

**ii. La randomisation a-t-elle été conduite à l'aveugle?** Oui, cela a été fait par application web.

**iii. Les patients ont-ils été analysés dans les groupes auxquels ils ont été randomisés?** Oui, les analyses statistiques pour les issues primaires et secondaires ont été conduites en « *intention to treat* ». À cet effet, 6% des patients assignés au groupe hypothermie ont dû être réchauffés précocement pour viser la normothermie principalement en raison du développement d'une instabilité hémodynamique réfractaire ou d'arythmies mettant potentiellement en danger la vie du patient. Cela pourrait diminuer l'ampleur de l'effet du traitement comme ces patients ne l'ont pas reçu en entier. Cependant, comme l'hypothermie était potentiellement la cause de leur instabilité, ces patients auraient été réchauffés en pratique.

**iv. Les patients dans les groupes traitement et contrôle étaient-ils semblables en regard des facteurs pronostiques?** Oui, selon le tableau 1 de l'article, les caractéristiques des patients de chaque groupe sont similaires. On note 4% plus de réanimation cardiorespiratoire (RCR) par témoins dans le groupe hypothermie (82% vs 78%) et 3% plus de rythmes initiaux défibrillables dans le groupe normothermie (72% vs 75%). Ces différences sont mineures et ne devraient pas grandement influencer les résultats. Le nombre de patients ayant eu un RCS en préhospitalier n'est pas connu, mais nous savons que la durée totale de réanimation était similaire entre les 2 groupes.

Le niveau de fonctionnement de base des patients (mRS préalable) n'était pas disponible ce qui rend le mRS à 6 mois plus difficile à interpréter.

#### b) Les groupes ont-ils conservé un pronostic semblable après le début de l'étude?

**i. Les patients étaient-ils au fait du groupe auquel ils avaient été assignés?** Non, les patients étaient sous sédation, ventilés mécaniquement et supportés hémodynamiquement tout au long de l'intervention, ils n'étaient donc pas conscients du groupe auquel ils avaient été assignés. En outre, les patients devaient être inconscients pour respecter les critères d'inclusion de l'étude.

**ii. Les cliniciens étaient-ils au courant du groupe auquel leurs patients avaient été assignés?** Oui, étant donné la nature de l'intervention, il était impossible que l'équipe traitante soit à l'aveugle. Il est possible que les équipes traitantes aient accordé davantage d'attention aux patients

nécessitant des nombreuses interventions pour induire l'hypothermie. De plus, bien que l'évaluation du pronostic neurologique fût effectuée par un clinicien à l'aveugle, la décision d'arrêter les soins était à la discrétion de l'équipe traitante. Il était donc possible de continuer les soins actifs chez un patient avec mauvais pronostic neurologique si le clinicien le désirait. Dans les deux cas, on peut supposer que cela aurait pu avantager le groupe hypothermie.

**iii. Les évaluateurs quant à l'outcome des patients étaient-ils au courant du groupe auquel ceux-ci avaient été assignés?** Les évaluateurs n'étaient pas à l'aveugle quant à l'issue de mortalité si le décès survenait aux soins intensifs. Cependant, tel que mentionné à la question précédente, la décision d'arrêter les soins en raison d'un mauvais pronostic neurologique à 96h était guidée par un médecin qui était lui à l'aveugle du traitement. Également, pour standardiser les conduites, l'équipe traitante devait suivre un protocole d'évaluation du pronostic neurologique guidant l'arrêt des soins.

Pour ce qui est de la principale issue secondaire évaluant le fonctionnement neurologique à 6 mois, les différents professionnels de la santé responsables de l'évaluer étaient à l'aveugle. Finalement, les statisticiens et les auteurs étaient également à l'aveugle.

**iv. Le suivi des patients était-il complet?** Oui, il y a eu très peu de perte au suivi dans cette étude. Sur les 1861 patients inclus dans l'étude, les données quant à l'issue primaire n'ont pas été obtenues pour 5 patients dans le groupe hypothermie et 6 dans le groupe normothermie, ce qui représente une perte au suivi inférieure à 1%. En ce qui a trait aux séquelles neurologiques, les données ont été obtenues pour 1829 patients (98%).

## **2. Quels sont les résultats?**

**Quelle a été l'ampleur de l'effet du traitement ?** La mortalité à 6 mois est de 50% (465/925) dans le groupe hypothermie et de 48% (446/925) dans le groupe normothermie. Le risque relatif est calculé à 1,04 (IC 95% : 0,94-1,14). Pour le mauvais fonctionnement neurologique à 6 mois, 55% des patients dans chacun des deux groupes à l'étude avaient un mRS se situant entre 4 et 6. Les analyses de sous-groupes n'ont pas non plus démontré de résultat statistiquement significatif pour les deux principales issues. La qualité de vie qui était gradée à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L sur une échelle de 0 à 100 démontrait une différence non-significative entre les 2 groupes de -0,8 (-3,6 à 2). La survie à 180 jours est similaire entre les deux groupes selon la figure 3. En ce qui a trait à la survenue d'événements indésirables, une seule différence significative fut notée. En effet, 24% des patients dans le groupe hypothermie ont expérimenté une arythmie menant à une instabilité hémodynamique contre 17% dans le groupe contrôle (différence absolue de 7%,  $p < 0,001$ ).

**Quelle était la précision de l'estimé de l'effet du traitement?** Pour l'issue primaire, l'intervalle de confiance à 95% pour le risque relatif de mortalité toute cause à 6 mois est de : 0,94-1,14. Pour l'issue secondaire principale, l'intervalle de confiance à 95% pour le risque relatif de mauvais devenir neurologique est de 0,92-1,09. Les résultats ne sont donc pas statistiquement significatifs.

### **3. Comment puis-je intégrer ces résultats à ma façon de traiter les patients?**

**Les patients étudiés étaient-ils semblables à ceux de ma pratique?** D'abord, il s'agit d'une étude multicentrique réalisée dans 2 hôpitaux aux États-Unis, 51 en Europe et 12 en Océanie. Les patients étaient en majorité des hommes dans la soixantaine avec des comorbidités similaires aux patients que nous traitons. Aussi, le temps nécessaire pour atteindre les températures visées était d'environ 3 heures, ce qui est similaire à la pratique aux soins intensifs. Toutefois, un témoin était présent lors de l'arrêt cardiorespiratoire dans plus de 90% des cas et le massage cardiaque était débuté immédiatement chez près de 80% des patients. Notre situation au Québec est très différente et ceci pourrait potentiellement limiter les bénéfices de l'intervention dans notre population, sans affecter les bénéfices d'une intervention par rapport à une autre. En effet, chez les patients en arrêt cardiorespiratoire pour qui les manœuvres de réanimation ont été initiées ou continuées par les services extrahospitaliers en Amérique du Nord (8 sites américains et 2 au Canada, mais aucun au Québec), seulement 46% étaient devant témoins et 31% ont bénéficié d'un début des manœuvres avant l'arrivée des ambulanciers.<sup>2</sup> De plus, il est important de noter que les femmes enceintes, les patients avec un saignement intracrânien connu ou suspecté, une température initiale inférieure à 30°C, les patients avec une MPOC sévère sous oxygénothérapie à domicile, ceux chez qui une circulation extracorporelle a été requise avant d'avoir un RCS ainsi que les patients ayant souffert d'un arrêt cardiorespiratoire sans témoin et ayant une asystolie comme rythme cardiaque initial ont tous été exclus de l'étude ce qui en limite légèrement sa validité externe à l'ensemble de la population des arrêts cardiaques extrahospitaliers. Finalement, l'étude limitait l'inclusion aux patients qui ont été victime d'un arrêt cardiorespiratoire survenu en extrahospitalier. Les résultats ne s'appliquent donc pas aux arrêts cardiorespiratoires intra hospitaliers.

**Toutes les issues cliniquement importantes ont-elles été prises en considération?** Les issues cliniquement importantes ont été prises en considération. En outre, la plupart des issues secondaires étaient centrées sur les patients, comme l'évaluation des séquelles neurologiques et de la qualité de vie. Finalement, les issues en lien la sécurité de l'intervention ont été évaluées. Il est certain qu'il serait intéressant d'avoir les données quant à l'état neurologique et à la qualité de vie à plus long terme, mais une période de 6 mois est très adéquate.

**Les bénéfices présumés du traitement sont-ils supérieurs au potentiel de léser et aux coûts?** Non. Comme mentionné précédemment, l'hypothermie thérapeutique n'entraîne pas de bénéfice au niveau de la mortalité et du fonctionnement neurologique pour nos patients. Au contraire, l'hypothermie est associée à davantage d'effets indésirables sur l'hémodynamie de nos patients lorsque comparée à la normothermie. De plus, certains dispositifs de surface utilisés pour induire une hypothermie sont très dispendieux.

#### **Résultats importants :**

1850 patients ont été analysés pour l'issue primaire de mortalité à 6 mois. 50 % des patients de groupe hypothermie et 48% des patients du groupe contrôle étaient décédés à 6 mois (RR 1,04 IC 0,94 à 1,14 p=0,37).

Des 1747 patients chez qui l'issue fonctionnelle à 6 mois a été analysée, 55% des patients de chaque groupe avaient un mRS>3 (RR=1,00 IC 0,92-1,09).

Ces résultats étaient similaires chez les sous-groupes préspecifiés (âge, sexe, temps pour avoir un RCS <25 minutes vs >25 minutes, rythme initial défibrillable, choc à l'arrivée à l'hôpital) pour l'issue primaire et l'issue secondaire principale.

La qualité de vie et la durée de vie étaient similaires dans les deux groupes.

À noter qu'il y a eu 24% d'arythmies compromettant l'hémodynamie dans le groupe traitement versus 17% dans le groupe contrôle. Il n'y a pas eu d'autre différence significative au niveau des pneumonies, sepsis, saignements et complications cutanées.

### **Commentaires généraux des réviseurs et conclusions :**

**Commentaires :** Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée avec une très bonne qualité méthodologique. Un effort important a été effectué pour réaliser l'étude le plus à l'aveugle possible dans les limites de ce permettait l'intervention et pour uniformiser les protocoles pour que seulement la température soit différente dans les soins des patients. La taille de la population était impressionnante compte tenu de la rareté de ce genre de situation clinique et elle a été estimée pour rechercher un bénéfice de 7,5 % sur la mortalité en se basant sur les données antérieures.

Il faut tout de même rappeler que l'étude ne permet pas de savoir si une hypothermie précoce permettrait d'offrir un bénéfice. Toutefois, cela représenterait un grand défi pour implanter des protocoles d'hypothermie thérapeutique en préhospitalier. De plus, l'étude s'intéressait aux arrêts cardiorespiratoires survenus en extrahospitalier ce qui limite l'applicabilité des résultats quant à ceux survenant à l'hôpital, une population chez qui on pourrait potentiellement induire une hypothermie thérapeutique plus rapidement. Aussi, l'étude ne permet non plus de savoir comment procéder avec les patients déjà hypothermiques à l'arrivée puisqu'ils étaient exclus de l'étude. Finalement, il n'y avait pas de groupe contrôle sans intervention pour normaliser la température.

**Conclusions :** Cette étude représente la meilleure évidence quant à l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique chez les adultes avec un RCS après un arrêt cardiorespiratoire survenu en extrahospitalier. Il est maintenant clair qu'il n'y a aucun bénéfice à faire cette intervention et même qu'il y a un risque d'arythmies compromettant l'hémodynamie. Finalement, avec 46% des patients du groupe normothermie qui ont nécessité une intervention pour normaliser leur température, cette étude laisse place à un questionnement quant au bénéfice de maintenir une normothermie versus de ne pas réguler la température des patients.

### **Application clinique et mes patients**

#### **Comment appliquer ces connaissances?**

Chez les adultes avec un RCS après un arrêt cardiorespiratoire survenu en extrahospitalier respectant les critères d'inclusion et d'exclusion du protocole, il est plus judicieux de faire des interventions pour contrôler la température seulement chez les patients hyperthermiques, le tout dans le but de maintenir une normothermie.

#### **Que dois-je dire à mon patient?**

Chez les adultes souffrant d'un arrêt cardiorespiratoire survenu hors de l'hôpital avec un retour à la circulation, il n'y a pas de bénéfice à induire une hypothermie pour réduire la mortalité et le risque de séquelles neurologiques.

## Références

1. TAME Trial: TAME Cardiac Arrest Trial: Targeted Therapeutic Mild Hypercapnia After Resuscitated Cardiac Arrest: A Phase III Multi-Centre Randomised Controlled Trial. ClinicalTrials.gov number, NCT03114033
2. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, Rea T, Lowe R, Brown T, Dreyer J, Davis D, Idris A, Stiell I; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. 2008 Sep 24;300(12):1423-31. doi: 10.1001/jama.300.12.1423. Erratum in: *JAMA*. 2008 Oct 15;300(15):1763. PMID: 18812533; PMCID: PMC3187919.