

Articles de l'année 2019 en réanimation

JARCA

13 Novembre 2019

Charlotte ROBERT



Effect of Postextubation High-Flow Nasal Oxygen With Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen Alone on Reintubation Among Patients at High Risk of Extubation Failure A Randomized Clinical Trial

Arnaud W. Thille, MD, PhD; Grégoire Muller, MD; Arnaud Gacouin, MD; Rémi Coudroy, MD; Maxens Decavèle, MD; Romain Sonnevile, MD, PhD; François Beloncle, MD; Christophe Girault, MD; Laurence Dangers, MD; Alexandre Lautrette, MD, PhD; Séverin Cabasson, MD; Anahita Rouzé, MD; Emmanuel Vivier, MD; Anthony Le Meur, MD; Jean-Damien Ricard, MD, PhD; Keyvan Razazi, MD; Guillaume Barberet, MD; Christine Lebert, MD; Stephan Ehrmann, MD, PhD; Caroline Sabatier, MD; Jeremy Bourenne, MD; Gael Pradel, MD; Pierre Bailly, MD; Nicolas Terzi, MD, PhD; Jean Dellamonica, MD, PhD; Guillaume Lacave, MD; Pierre-Éric Danin, MD; Hodanou Nanadoumgar, MD; Aude Gibelin, MD; Lassane Zanre, MD; Nicolas Deye, MD, PhD; Alexandre Demoule, MD, PhD; Adel Maamar, MD; Mai-Anh Nay, MD; René Robert, MD, PhD; Stéphanie Ragot, PharmD, PhD; Jean-Pierre Frat, MD; for the HIGH-WEAN Study Group and the REVA Research Network

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm

J.-B. Lascarrou, H. Merdji, A. Le Gouge, G. Colin, G. Grillet, P. Girardie, E. Coupez, P.-F. Dequin, A. Cariou, T. Boulain, N. Brule, J.-P. Frat, P. Asfar, N. Pichon, M. Landais, G. Planteffeve, J.-P. Quenot, J.-C. Chakarian, M. Sirotod, S. Legriel, J. Letheulle, D. Thevenin, A. Desachy, A. Delahaye, V. Botoc, S. Vimeux, F. Martino, B. Giraudeau, and J. Reignier, for the CRICS-TRIGGERSEP Group*

Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients

Y. Shehabi, B.D. Howe, R. Bellomo, Y.M. Arabi, M. Bailey, F.E. Bass, S. Bin Kadiman, C.J. McArthur, L. Murray, M.C. Reade, I.M. Seppelt, J. Takala, M.P. Wise, and S.A. Webb, for the ANZICS Clinical Trials Group and the SPICE III Investigators*



Effect of Postextubation High-Flow Nasal Oxygen With Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen Alone on Reintubation Among Patients at High Risk of Extubation Failure A Randomized Clinical Trial

Arnaud W. Thille, MD, PhD; Grégoire Muller, MD; Arnaud Gacouin, MD; Rémi Coudroy, MD; Maxens Decavèle, MD; Romain Sonnevile, MD, PhD; François Beloncle, MD; Christophe Girault, MD; Laurence Dangers, MD; Alexandre Lautrette, MD, PhD; Séverin Cabasson, MD; Anahita Rouzé, MD; Emmanuel Vivier, MD; Anthony Le Meur, MD; Jean-Damien Ricard, MD, PhD; Keyvan Razazi, MD; Guillaume Barberet, MD; Christine Lebert, MD; Stephan Ehrmann, MD, PhD; Caroline Sabatier, MD; Jeremy Bourenne, MD; Gael Pradel, MD; Pierre Bailly, MD; Nicolas Terzi, MD, PhD; Jean Dellamonica, MD, PhD; Guillaume Lacave, MD; Pierre-Éric Danin, MD; Hodanou Nanadoumgar, MD; Aude Gibelin, MD; Lassane Zanre, MD; Nicolas Deye, MD, PhD; Alexandre Demoule, MD, PhD; Adel Maamar, MD; Mai-Anh Nay, MD; René Robert, MD, PhD; Stéphanie Ragot, PharmD, PhD; Jean-Pierre Frat, MD; for the HIGH-WEAN Study Group and the REVA Research Network

QUESTION Among mechanically ventilated patients at high risk of extubation failure, does the use of high-flow nasal oxygen with noninvasive ventilation (NIV), vs high-flow nasal oxygen alone, after extubation reduce the risk of reintubation?

CONCLUSION Compared with high-flow nasal oxygen alone, the use of high-flow nasal oxygen with NIV after extubation significantly decreased the risk of reintubation in patients at high risk of failure to extubate.

POPULATION



425 Men 216 Women

Adults at high risk of failure to extubate, ie, older than 65 years or with an underlying cardiac or respiratory disease

Mean age: 70 years

LOCATIONS

30
ICUs in France



INTERVENTION



648 Patients randomized
641 Patients analyzed

306

High-flow nasal oxygen alone

High-flow nasal oxygen alone for at least 48 hours with a flow of 50 L/min



342

High-flow nasal oxygen with NIV

High-flow nasal oxygen with NIV with a first session ≥4 hours and minimal duration ≥12 hours/day within 48 hours

PRIMARY OUTCOME

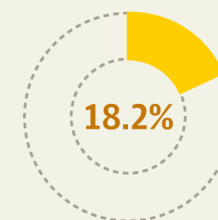
Proportion of patients reintubated at day 7

FINDINGS

Reintubation rate at day 7

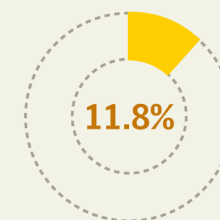
High-flow nasal oxygen alone

55 of 302 patients



High-flow nasal oxygen with NIV

40 of 339 patients

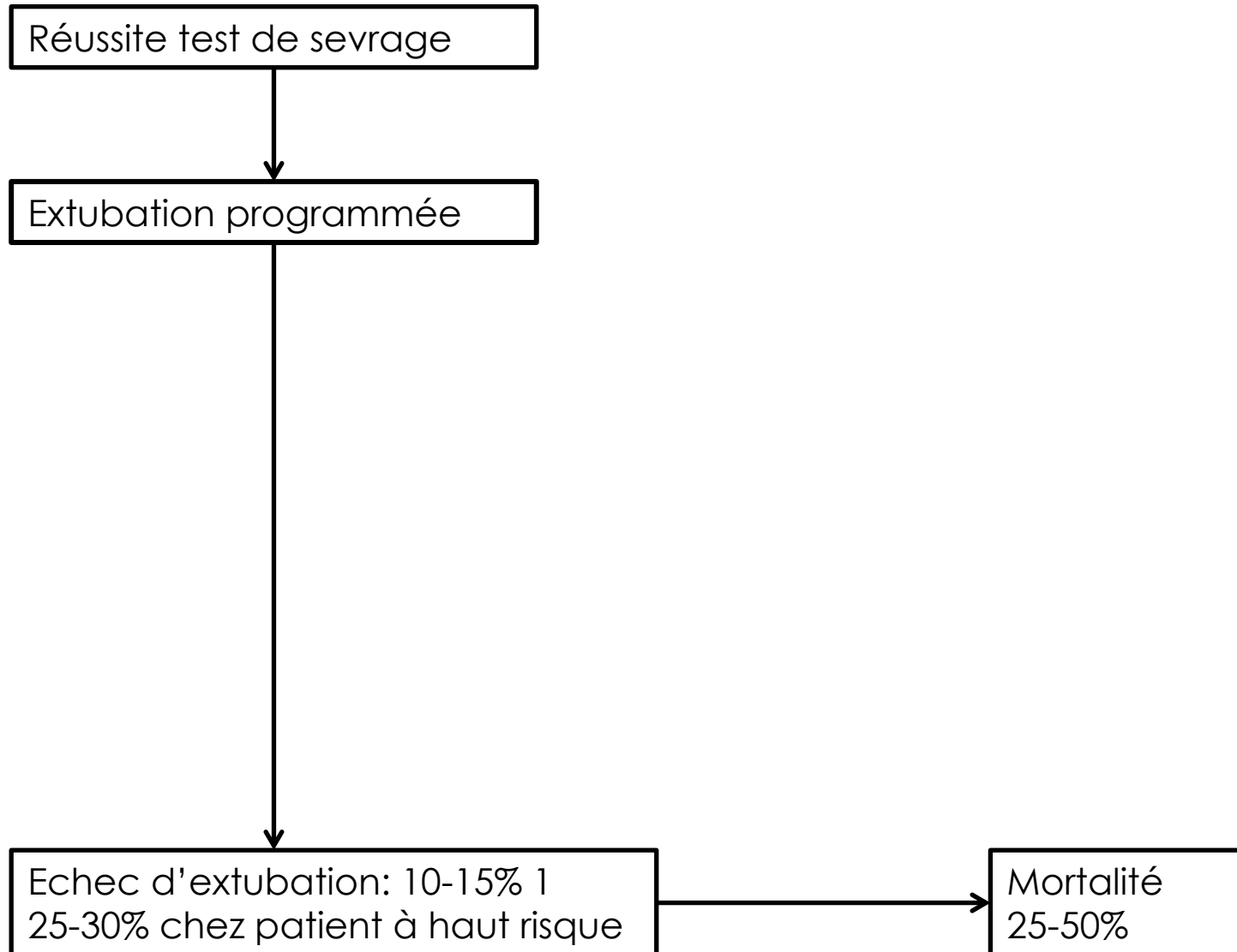


Between-group difference,

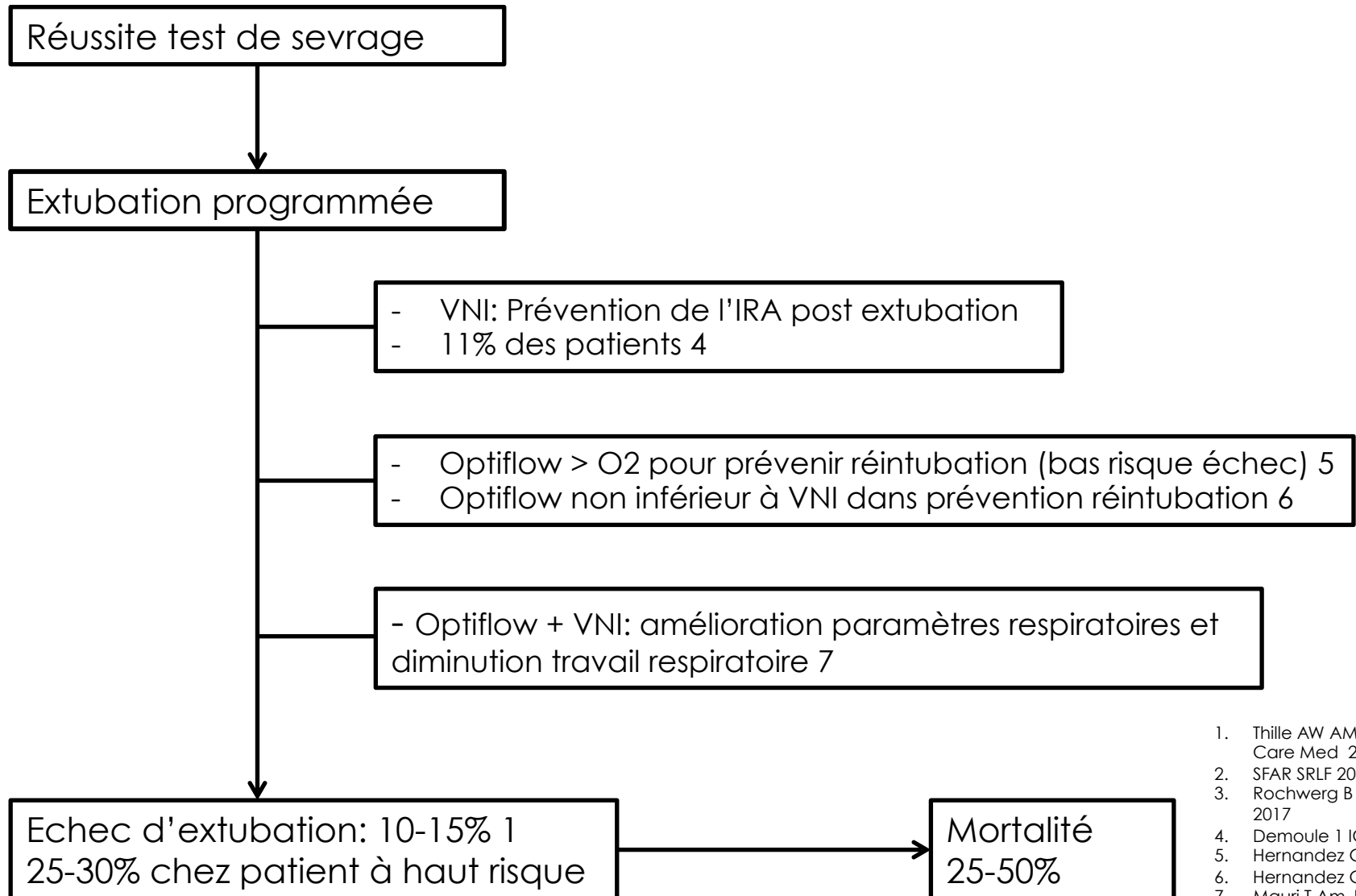
-6.4%

(95% CI, -12.0% to -0.9%)

QUESTION Among mechanically ventilated patients at high risk of extubation failure, does the use of high-flow nasal oxygen with noninvasive ventilation (NIV), vs high-flow nasal oxygen alone, after extubation reduce the risk of reintubation?



QUESTION Among mechanically ventilated patients at high risk of extubation failure, does the use of high-flow nasal oxygen with noninvasive ventilation (NIV), vs high-flow nasal oxygen alone, after extubation reduce the risk of reintubation?



1. Thille AW AM J Respir Crit Care Med 2013
2. SFAR SRLF 2006
3. Rochwerg B Eur Respir J 2017
4. Demoule I ICM 2016
5. Hernandez G JAMA 2016
6. Hernandez G JAMA 2016
7. Mauri T Am J Respir Crit Care 2017

QUESTION Among mechanically ventilated patients at high risk of extubation failure, does the use of high-flow nasal oxygen with noninvasive ventilation (NIV), vs high-flow nasal oxygen alone, after extubation reduce the risk of reintubation?

Tableau 2 – Niveaux de recommandation pour les indications de la VNI

Intérêt certain Il faut faire (G1+)	Décompensation de BPCO OAP cardiogénique
Intérêt non établi de façon certaine Il faut probablement faire (G2+)	IRA hypoxémique de l'immunodéprimé Post-opératoire de chirurgie thoracique et abdominale Stratégie de sevrage de la ventilation invasive chez les BPCO Prévention d'une IRA post extubation Traumatisme thoracique fermé isolé Décompensation de maladies neuromusculaires chroniques et autres IRC restrictives Mucoviscidose décompensée Forme apnéisante de la bronchiolite aiguë Laryngo-trachéomalacie
Aucun avantage démontré Il ne faut probablement pas faire (G2-)	Pneumopathie hypoxémiante SDRA Traitement de l'IRA post-extubation Maladies neuromusculaires aiguës réversibles
Situations sans cotation possible	Asthme Aigu Grave Syndrome d'obésité-hypoventilation Bronchiolite aiguë du nourrisson (hors forme apnéisante)

Recommendations

We suggest that NIV be used to prevent post-extubation respiratory failure in high-risk patients post-extubation. (Conditional recommendation, low certainty of evidence.)

We suggest that NIV should not be used to prevent post-extubation respiratory failure in non-high-risk patients. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence.)

Recommendation

We suggest that NIV should not be used in the treatment of patients with established post-extubation respiratory failure. (Conditional recommendation, low certainty of evidence.)

de l'IRA post extubation

s 4

pour prévenir réintubation 5

érieur à VNI dans prévention réintubation 6

amélioration paramètres respiratoires et
spiratoire 7

Echec d'extubation: 10-15% 1
25-30% chez patient à haut risque

Mortalité
25-50%

1. Thille AW Am J Respir Crit Care Med 2013
2. SFAR SRLF 2006
3. Rochwerg B Eur Respir J 2017
4. Demoule I ICM 2016
5. Hernandez G JAMA 2016
6. Hernandez G JAMA 2016
7. Mauri T Am J Respir Crit Care 2017

POPULATION



425 Men 216 Women

Adults at high risk of failure to extubate, ie, older than 65 years or with an underlying cardiac or respiratory disease

Mean age: **70** years

LOCATIONS

30
ICUs in France



DESIGN = Essai randomisé, en ouvert, multicentrique, national

INCLUSION = tout patient intubé > 24h et prêt pour EOT après réussite test de sevrage

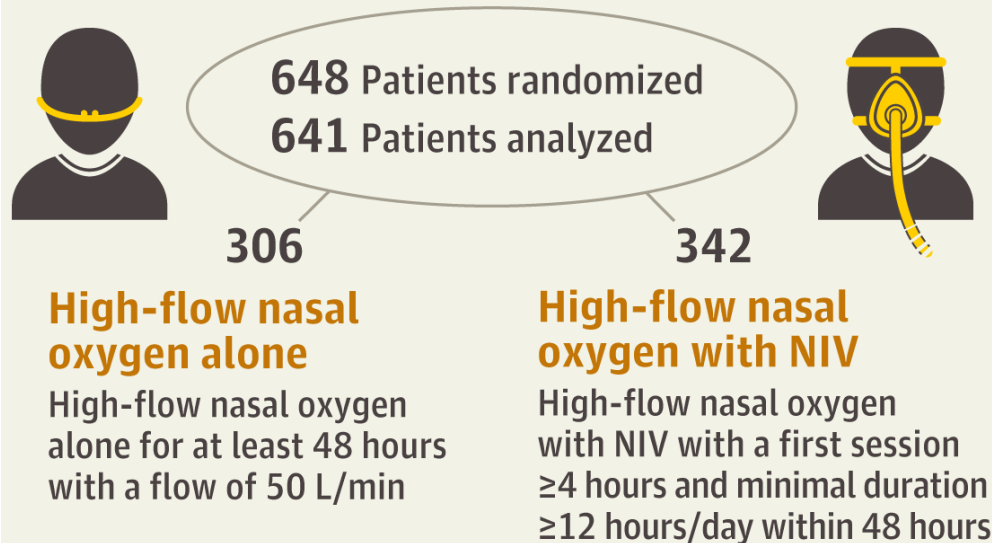
EXCLUSION = machine à domicile, CI VNI, maladie neuromusculaire, TC, EOT non planifiée, éthique

RANDOMISATION = par ordinateur, bloc de 4 patients, ratio 1:1
Groupe contrôle = Optiflow seul
Groupe interventionnel = VNI + Optiflow

STATISTIQUES =

- 590 patients pour puissance de 80% et différence absolue de 8% sur CJP
- 650 patients pour exclusions secondaires
- Analyse en ITT et en aveugle du traitement
- Modèle de régression logistique multiple/ Stratification selon le centre (patients hypercapniques)
- Analyses en sous groupe selon capnie

INTERVENTION



GDS à 1h

En l'absence de signes de DRA, arrêt du traitement à 48h et relai O2 lunettes

PRIMARY OUTCOME

Proportion of patients reintubated at day 7

Selon des critères respiratoire, neurologique, hémodynamique

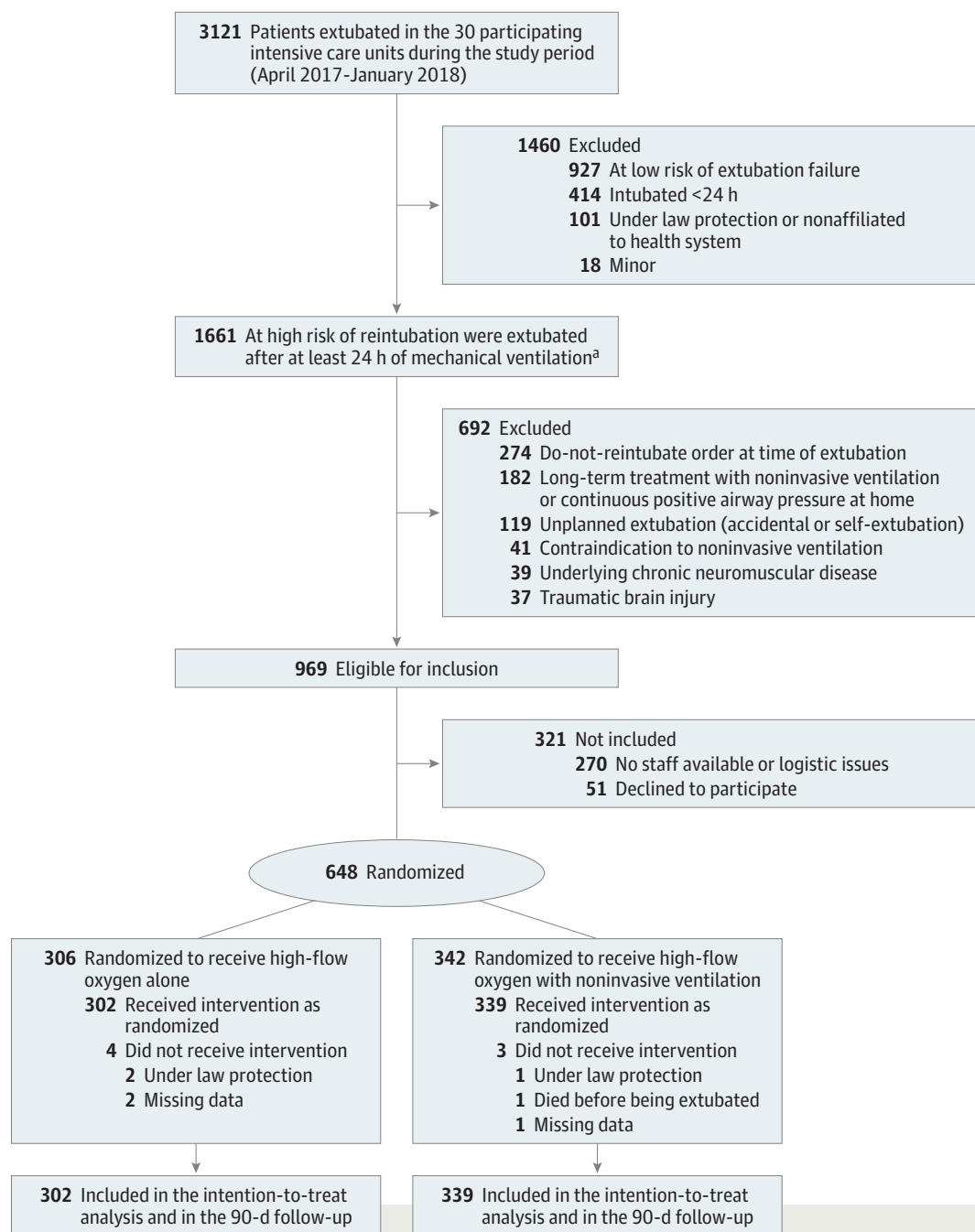
CJS =

- Réintubation à 48, 72h et jusqu'à sortie de réa
- 1 épisode de DRA dans les 7J post-EOT
- Durée de séjour réa et H
- Mortalité à J28 et J90

Autres =

- Temps pour réintubation
- Patients avec 1 critère de réintubation
- Causes des réintubations
- VNI en rescue

Figure 1. Flow of Patients in the HIGH-Wean Trial of High-Flow Nasal Oxygen With or Without Noninvasive Ventilation



POPULATION =

- Avril 2017-Janvier 2018
- + de maladie chronique pulmonaire dans groupe VNI, reste similaire
- 5 J de VM avant EOT
- Sevrage difficile ou prolongé 206/641 (32%)
- 111 patients hypercapniques avant EOT
- VNI: 22h/48h / Optiflow 42h/48h

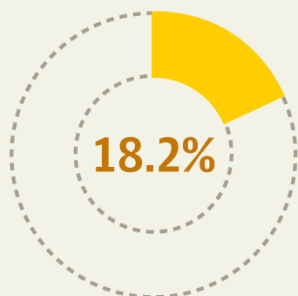
RESULTATS DU CJP =

FINDINGS

Reintubation rate at day 7

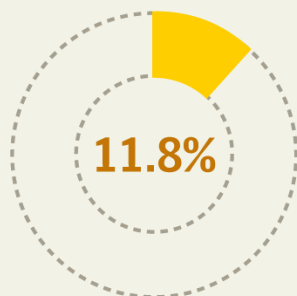
High-flow nasal oxygen alone

55 of 302 patients



High-flow nasal oxygen with NIV

40 of 339 patients



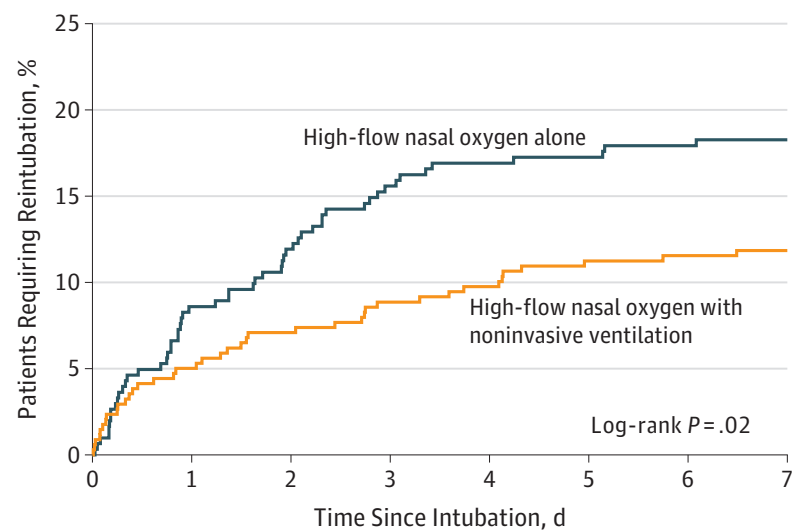
Between-group difference,

-6.4%

(95% CI, -12.0% to -0.9%)

© AI

Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of Time From Extubation to Reintubation for the Overall Study Population



No. at risk

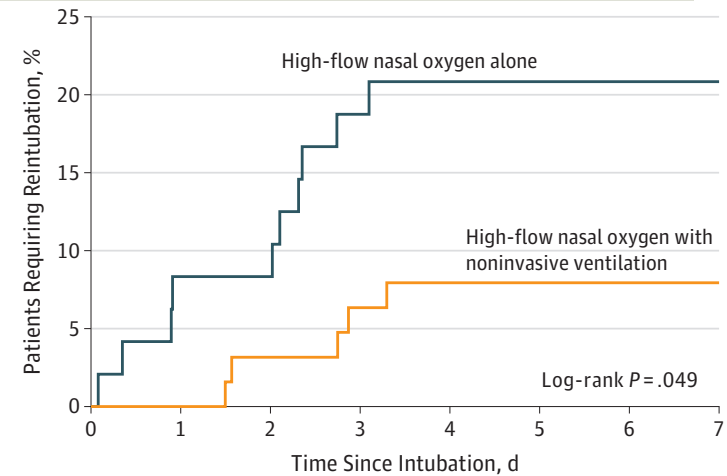
High-flow nasal oxygen

Alone	302	276	265	253	248	246	244	243
With	339	321	314	308	305	294	292	291
noninvasive ventilation								

Résultats des CJS et analyses en sous-groupes =

Table 1. Comparison of Patients Who Met Criteria for Postextubation Respiratory Failure and for Reintubation According to Randomization Group

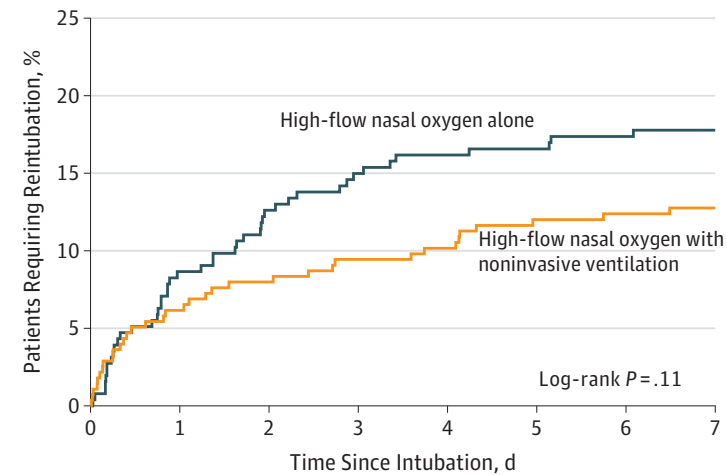
	High-flow nasal oxygen alone (n=302)	High-flow nasal oxygen with NIV (n=339)	P value
Post-extubation respiratory failure at day 7, No. (%)	88 (29)	70 (21)	.02
- Respiratory rate > 25 breaths per minute, No. (%)	74 (24)	63 (19)	.07
- Clinical signs suggesting respiratory distress, No. (%)	57 (19)	46 (14)	.07
- Respiratory acidosis, No. (%)	21 (7)	18 (5)	.38
- Hypoxemia, No. (%)	52 (17)	36 (11)	.02
Reintubation up until ICU discharge, No. (%)	59 (20)	41 (12)	.009
Criteria for reintubation			
- Severe respiratory failure, No. (%)	46 (15)	42 (12)	.30
Respiratory rate > 35 breaths per minute, No. (%)	34 (11)	32 (9)	.45
Clinical signs suggesting respiratory distress, No. (%)	39 (13)	37 (11)	.43
Respiratory acidosis, No. (%)	12 (4)	9 (3)	.35
Hypoxemia, No. (%)	24 (8)	19 (6)	.24
- Hemodynamic failure, No. (%)	10 (3)	6 (2)	.21
- Neurological failure, No. (%)	18 (6)	19 (6)	.85
- Respiratory or cardiac arrest, No. (%)	7 (2)	3 (1)	.20
Reasons for reintubation			
Cardiogenic pulmonary edema, No. (%)	9 (3)	7 (2)	.46
Upper airway obstruction, No. (%)	6 (2)	6 (2)	.84
Aspiration, No. (%)	1 (0)	2 (1)	.99
Pneumonia, No. (%)	7 (2)	3 (1)	.14
Atelectasis, No. (%)	9 (3)	4 (1)	.11
Pleural effusion, No. (%)	2 (1)	3 (1)	.75
Pneumothorax, No. (%)	1 (0)	2 (1)	.99
Inability to clear secretions, No. (%)	18 (6)	18 (5)	.72
Ineffective cough, No. (%)	12 (4)	9 (3)	.35
Weakness of respiratory muscles, No. (%)	15 (5)	9 (3)	.12
Hypoventilation, No. (%)	0 (0)	2 (1)	.50
Hypercapnic coma, No. (%)	4 (1)	1 (0)	.14
Septic shock, No. (%)	4 (1)	1 (0)	.14
Cardiogenic shock, No. (%)	2 (1)	0 (0)	.22
Hemorrhage, No. (%)	3 (1)	0 (0)	.07
Neurologic event, No. (%)	7 (2)	7 (2)	.83
Surgery, No. (%)	3 (1)	1 (0)	.26



No. at risk

High-flow nasal oxygen								
Alone	48	44	44	39	38	37	37	37
With noninvasive ventilation	63	63	61	59	58	58	58	58

B Nonhypercapnic patients (PaCO₂ ≤45 mm Hg)



No. at risk

High-flow nasal oxygen								
Alone	254	232	221	214	210	209	207	206
With noninvasive ventilation	276	258	253	249	247	236	234	233

LES POINTS FORTS =

- Validité externe: Population fréquente en réanimation, mortalité haute
- Etude française
- En accord avec recommandations françaises
- Première étude
- Cohérence externe 1
- Design
- Analyse en ITT
- Pertinence clinique

PERSPECTIVES =

- Intérêt dans pour d'autres populations?
- Auto-extubation?

LES POINTS FAIBLES =

- Optiflow dans groupe contrôle qui prévient réintubation référence 2 3
- Étude en ouvert: biais d'évaluation ? (critère de réintubation chez 95 % groupe VNI et 97% groupe Optiflow)
- Population différente de la littérature (en accord avec recommandations)
- Protocoles de sevrage différents selon hôpitaux
- VNI en rescue

CONCLUSION Compared with high-flow nasal oxygen alone, the use of high-flow nasal oxygen with NIV after extubation significantly decreased the risk of reintubation in patients at high risk of failure to extubate.

1 Thile AW Am J Respir Crit Care Med 2013

2 Maggiore SM Am J Respir Crit Care Med 2014

3 Hernandez G JAMA 2016

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm

J.-B. Lascarrou, H. Merdji, A. Le Gouge, G. Colin, G. Grillet, P. Girardie,
E. Coupez, P.-F. Dequin, A. Cariou, T. Boulain, N. Brule, J.-P. Frat, P. Asfar,
N. Pichon, M. Landais, G. Plantefevre, J.-P. Quenot, J.-C. Chakarian, M. Sirodot,
S. Legriel, J. Letheulle, D. Thevenin, A. Desachy, A. Delahaye, V. Botoc, S. Vimeux,
F. Martino, B. Giraudeau, and J. Reignier, for the CRICS-TRIGGERSEP Group*

QUESTION: L'hypothermie thérapeutique modérée à 33°C, comparativement à la température ciblée (37°C), améliore-t-elle le pronostic neurologique des patients en coma sur arrêt cardiaque avec rythme non choquable récupéré?

Effet neuroprotecteur de l'hypothermie 1

- Confirmé pour les arrêts cardiaques avec rythme choquable 2 3 avec une bonne tolérance
- Non retrouvé dans les rythmes non choquables 4 5
- Multifactoriel: étiologie, témoins, pronostic neurologique, traitements

Arrêts cardiaques à rythme non choquables plus fréquents 6

Associés à mauvais pronostic neurologique 5

Effets secondaires liés à l'hypothermie 7

ILCOR 2015

- Maintain a constant, target temperature between 32 °C and 36 °C for those patients in whom temperature control is used (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- Whether certain subpopulations of cardiac arrest patients may benefit from lower (32–34 °C) or higher (36 °C) temperatures remains unknown, and further research may help elucidate this.
- TTM is recommended for adults after OHCA with an initial shockable rhythm who remain unresponsive after ROSC (strong recommendation, low-quality evidence).
- TTM is suggested for adults after OHCA with an initial non-shockable rhythm who remain unresponsive after ROSC (weak recommendation, very low-quality evidence).
- TTM is suggested for adults after IHCA with any initial rhythm who remain unresponsive after ROSC (weak recommendation, very low-quality evidence).
- If targeted temperature management is used, it is suggested that the duration is at least 24 h (as undertaken in the two largest previous RCTs^{31,187}) (weak recommendation, very low-quality evidence).

It is clear that the optimal target temperature after cardiac arrest is not known and that more high-quality large trials are needed.¹⁹⁷

1 Rosomoff HL. Am J Physiol. 1954

2 The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. N Engl J Med. 2002

3 Bernard SA New Engl J Med. 2002

4 Kim YM Resuscitation. 2012.

5 Frydland M Resuscitation. 2015

6 Myat A Lancet 2018

7 Deye Réanimation 2009

POPULATION = Adultes avec arrêt cardiaque de toute cause intra- ou extrahospitalier récupéré avec rythme cardiaque non choquable

LIEU =
25 réanimations de France
(11 CHU)

DESIGN = essai randomisé, contrôlé, en ouvert, multicentrique

INCLUSION = Coma (Score de Glasgow ≤ 8)

EXCLUSION =

- NF > 10 min, LF > 60 min
- Instabilité HD majeure (NAD > 1 μ g/kg/min)
- Temps arrêt-screening > 300 min
- Child-Pugh C
- Grossesse et allaitement
- Détenu, curatelle, absence d'assurance, autre protocole, refus

RANDOMISATION =

- Ratio 1:1
- Blocs permutés de taille variable par statisticien via système internet
- Groupe hypothermie thérapeutique modérée (33°C)/ Groupe normothermie ciblée (37°C)
- Stratification sur le centre et étiologie de l'arrêt cardiaque (cardiaque VS non-cardiaque)

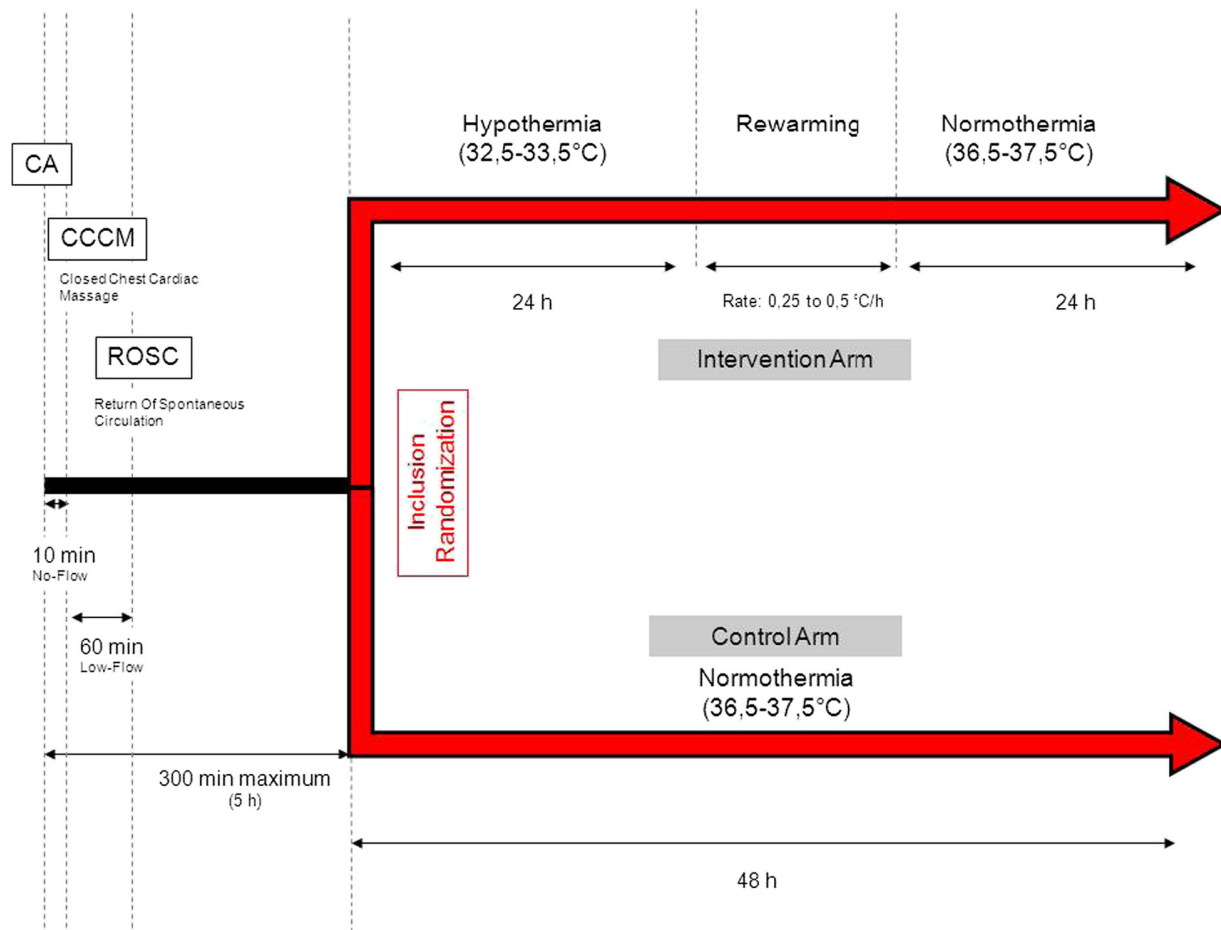


Figure 2 Inclusion criteria related to the cardiac arrest and study procedures. CA, cardiac arrest; CCCM, closed chest cardiac massage; ROSC, return of spontaneous circulation.

CJP = Pronostic neurologique favorable (échelle CPC 1 ou 2) à J90
Lors d'un entretien téléphonique Par psychologue entraîné, en aveugle

CJS = mortalité, durée de VM, durée de séjour en réanimation et hôpital, effets secondaires hématologiques

STATISTIQUES =

- CPC 1 ou 2: 23% groupe hypothermie/14% groupe normothermie
- 584 patients pour puissance de 80% pour différence absolue intergroupe de 9%
- 2 analyses intermédiaires programmées à 200 et 400 patients inclus
- Modèle de régression linéaire avec fonction de lien d'identité
- Données manquantes = patients morts

Table 1 Cerebral Performance Category

1. Good Cerebral Performance (<i>Normal Life</i>)	Conscious, alert, able to work and lead a normal life. May have minor psychological or neurologic deficits (mild dysphasia, nonincapacitating hemiparesis, or minor cranial nerve abnormalities).
2. Moderate Cerebral Disability (<i>Disabled but Independent</i>)	Conscious. Sufficient cerebral function for part-time work in sheltered environment or independent activities of daily life (dress, travel by public transportation, food preparation). May have hemiplegia, seizures, ataxia, dysarthria, dysphasia, or permanent memory or mental changes.
3. Severe Cerebral Disability (<i>Conscious but Disabled and Dependent</i>)	Conscious; dependent on others for daily support (in an institution or at home with exceptional family effort). Has at least limited cognition. This category includes a wide range of cerebral abnormalities, from patients who are ambulatory but have severe memory disturbances or dementia precluding independent existence to those who are paralyzed and can communicate only with their eyes, as in the locked-in syndrome.
4. Coma/Vegetative State (<i>Unconscious</i>)	Unconscious, unaware of surroundings, no cognition. No verbal or psychologic interaction with environment.
5. Brain Death (<i>Certified brain dead or dead by traditional criteria</i>)	Certified brain dead or dead by traditional criteria.

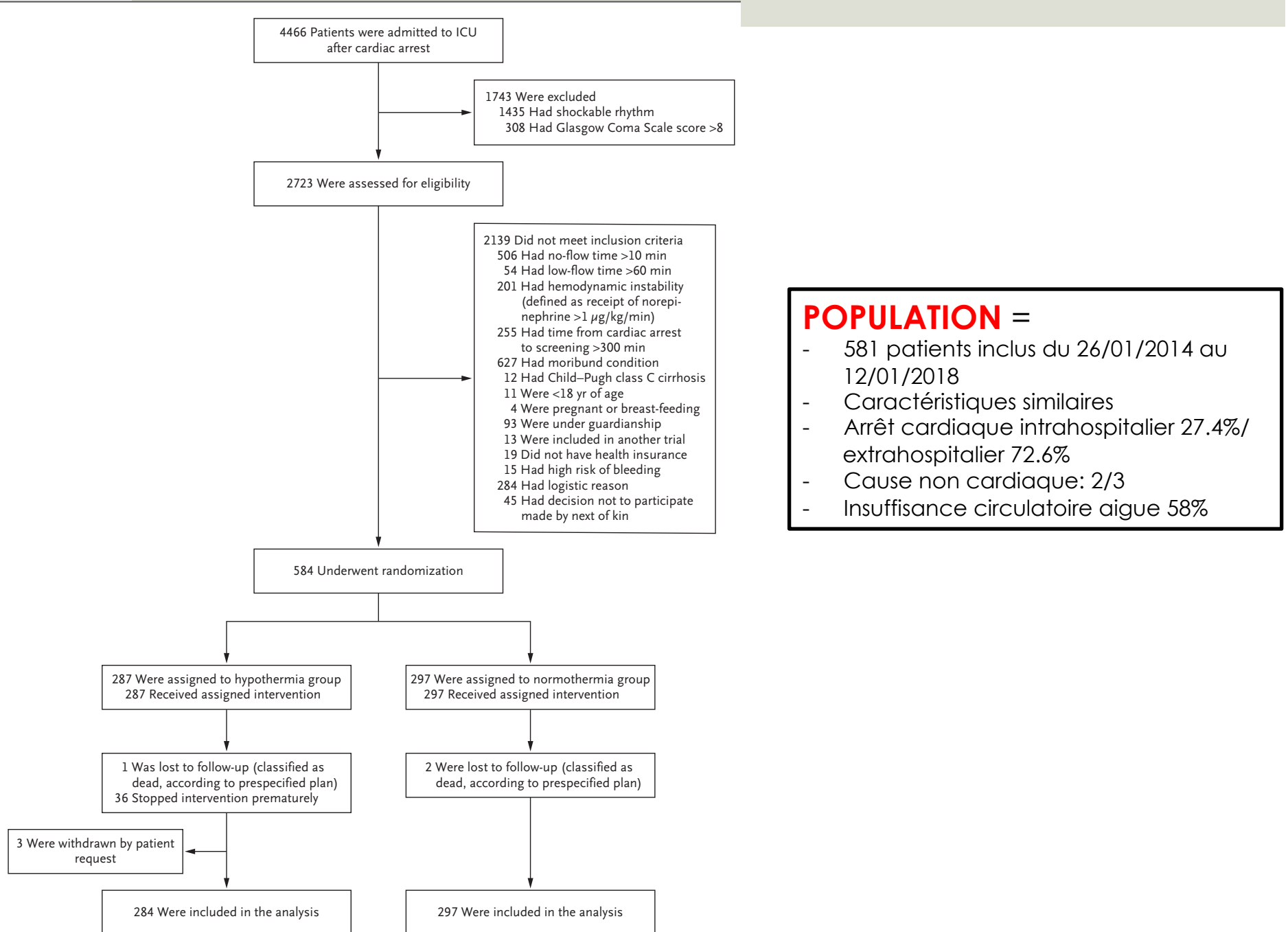
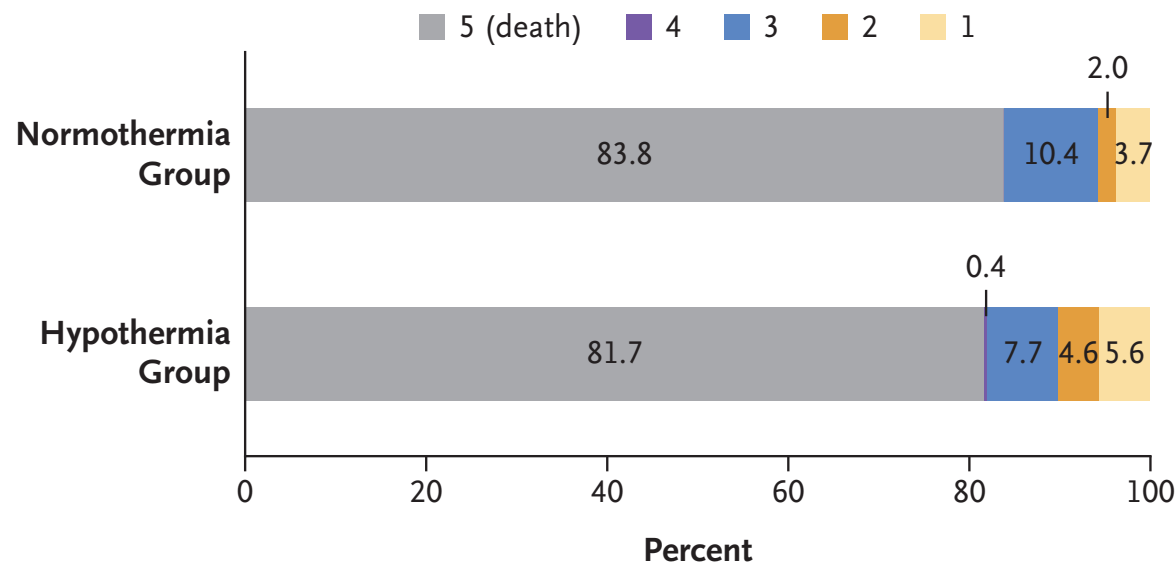


Figure 1. Screening, Randomization, and Follow-up of the Patients.

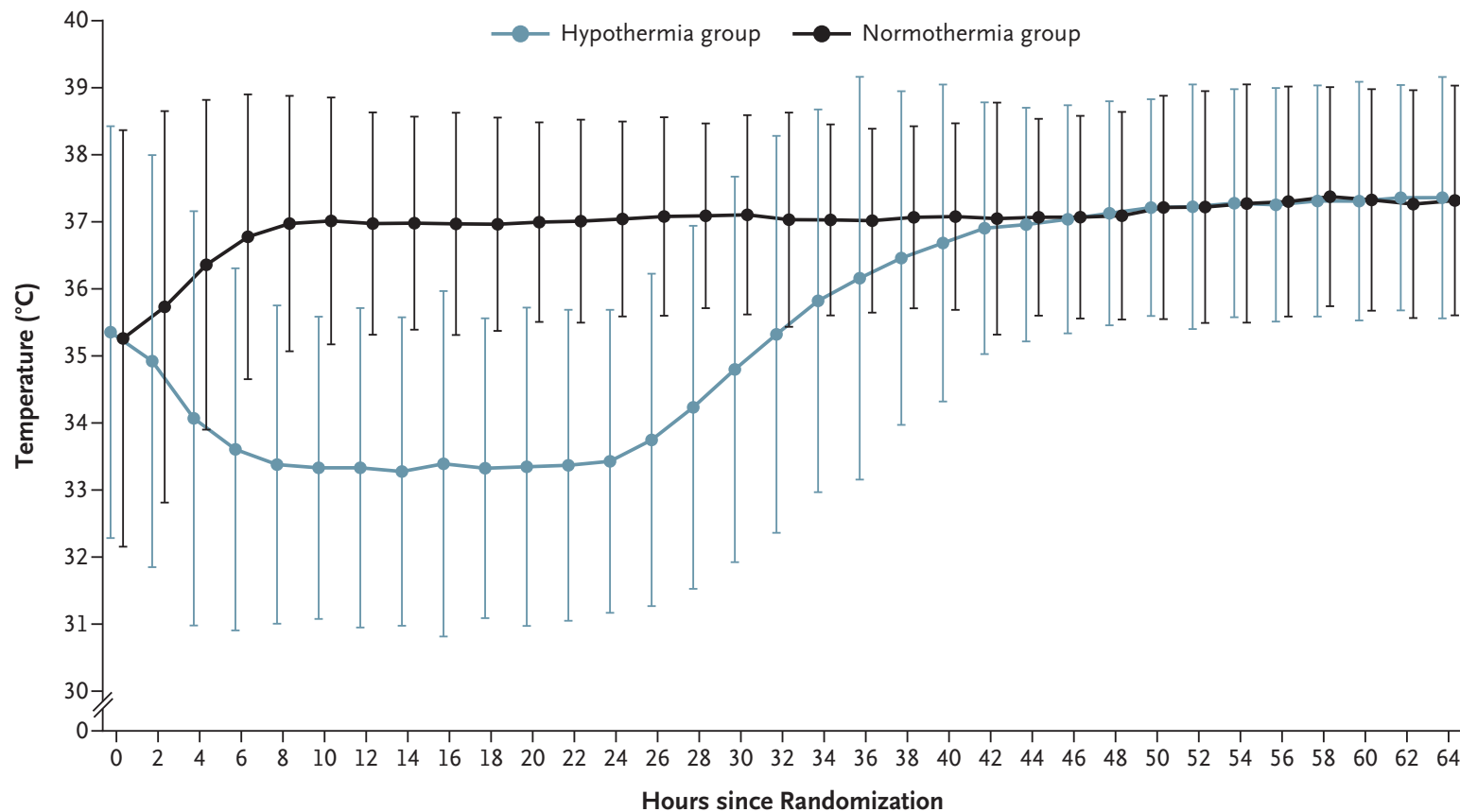


RESULTATS SUR LE CJP =
Effet persistant avec
analyse en sous-groupes

Figure 3. Distribution of Cerebral Performance Category Scores on Day 90 after Randomization.

Table 2. Neurologic Outcomes and Hospitalization Characteristics.*

Outcome	Hypothermia (N = 284)	Normothermia (N = 297)	Difference or Hazard Ratio (95% CI)
CPC score of 1 or 2 on day 90 — no. (%)	29 (10.2)	17 (5.7)	4.5 (0.1 to 8.9)†
CPC score distribution on day 90 — no. (%)			
CPC score of 1	16 (5.6)	11 (3.7)	
CPC score of 2	13 (4.6)	6 (2.0)	
CPC score of 3	22 (7.7)	31 (10.4)	
CPC score of 4	1 (0.4)	0	
CPC score of 5	231 (81.3)	247 (83.2)	
Loss to follow-up	1 (0.4)	2 (0.7)	



No. at Risk

Hypothermia group	253	256	267	264	263	266	265	251	254	248	246	244	244	240	243	236	242	232	233	231	224	224	214	218	211	205	205	201	205	198	194	190	184
Normothermia group	271	274	269	273	273	268	265	266	262	262	256	250	256	252	249	242	241	241	231	231	230	227	215	216	209	200	203	186	194	183	185	185	187

Figure 2. Mean Body Temperature during the Intervention in the Groups of Patients Who Had Been Randomly Assigned to Hypothermia (33°C) or Normothermia (37°C).

Table 2. Neurologic Outcomes and Hospitalization Characteristics.*

Outcome	Hypothermia (N = 284)	Normothermia (N = 297)	Difference or Hazard Ratio (95% CI)
Death by day 90 — no. (%)	231 (81.3)	247 (83.2)	−1.9 (−8.0 to 4.4)†
Death in the ICU — no. (%)	222 (78.2)	236 (79.5)	0.93 (0.78 to 1.10)‡
Duration of mechanical ventilation — days			
Median	4.5	4.0	
Interquartile range	2.0 to 7.0	2.0 to 7.0	
Length of stay in ICU — days			
Median	4.0	4.0	
Interquartile range	2.0 to 7.0	2.0 to 6.0	
Survival to ICU discharge — no. (%)	62 (21.8)	61 (20.5)	1.07 (0.75 to 1.52)‡
Duration of mechanical ventilation — days			
Median	11.0	10.0	
Interquartile range	6.0 to 24.0	4.0 to 27.0	
Length of stay in ICU — days			
Median	6.0	6.0	
Interquartile range	4.0 to 18.0	2.0 to 21.0	
Survival to hospital discharge — no. (%)	56 (19.7)	50 (16.8)	1.19 (0.81 to 1.74)‡

RESULTATS SUR LES CJS =

- Pas plus d'effets secondaires dans le groupe hypothermie
- 36/284 (12.7%) réchauffés prématurément

Table S3: Reasons for early rewarming in the hypothermia group

Reason for early rewarming	Number of patients (%) Total number, 36
Hemodynamic instability	11 (30.6)
Cardiac arrhythmia	3 (8.3)
Suspected brain death	15 (41.7)
Bleeding risk	2 (5.6)
Other	5 (13.9)

Table S7: Presumed causes of death

	Hypothermia group (n=231)	Normothermia group (n=247)
Recurrent cardiac arrest, (%)	9 (3.9)	9 (3.6)
Life-support withdrawal, (%)	143 (61.9)	161 (65.2)
Multiorgan failure, (%)	30 (12.9)	32 (13.0)
Refractory shock, (%)	16 (6.9)	10 (4.0)
Refractory ARDS, (%)	2 (0.9)	0
Mesenteric ischemia, (%)	2 (0.9)	2 (0.8)
Brain death, (%)	24 (10.4)	31 (12.6)
Other, (%)	5 (2.2)	2 (0.8)

Table S8: Assessment of neurologic prognosis

	Hypothermia group (143 patients who died after life-support withdrawal)	Normothermia group (161 patients who died after life-support withdrawal)
N patients with documented LSW decisions	142	159
Time from randomization to LSW decision, d, median [IQR]	5 [3 ; 6]	4 [2 ; 6]
Findings at the time of LSW decisions (n of patients unless stated otherwise)		
Abnormal brainstem reflex	81	80
Pupillary reflex absent	28	24
Corneal reflex absent	69	63
Vestibulo-ocular reflex absent	62	62
Oculo-cardiac reflex absent	51	47
Electroencephalogram	53	51
- Burst suppression	33	30
- Status epilepticus	27	18
No early cortical (N20) response	20	15
Neuron-specific enolase assayed	29	34
- Value, ng/ml, median [IQR]	132 [74 ; 240]	129 [61 ; 232]
Motor response: extension on day 3	24	21
No motor response on day 3	62	72
Other	53	67
- No improvement during observation period	23	26
- Comorbidity	15	27
- Multiorgan failure	4	1
- Refractory shock	5	3
- Advance directives	3	4
- Status myoclonus	3	6

LES POINTS FORTS =

- Cohérence externe? Première étude?
- Patients sévères, NF, LF, insuffisance circulatoire aigue, Adrénaline -> plus de bénéfice à l'hypothermie? 1 2 3
- Etude Française, la moitié dans des CHU
- Design (pas d'aveugle possible)
- Aveugle sur évaluation à J90 par psychologue entraîné, 1 seul évaluateur
- Validité externe: Arrêt cardiaque, majorité extra-hospitalier, rythme non choquable
- Pertinence clinique CJP

LES POINTS FAIBLES =

- Meilleure récupération au delà de 90J?
- Protocole de sédation chaque centre
- Causes multiples d'arrêt cardiaque, intra ou extrahospitalier
- Evaluation CJP au téléphone
- Patients non aux objectifs de température
- Données manquantes = patients décédés (seulement 3)
- 3 retraits de consentement dans le groupe hypothermie
- Différence absolue de 4.5% en faveur hypothermie

PERSPECTIVES =

- Score CAPH (identification des patients à haut risque de mauvais pronostic)?
- Phénotypes d'arrêt cardiaque répondeurs à l'hypothermie?

CONCLUSION: L'hypothermie thérapeutique modérée à 33°C chez les patients avec arrêt cardiaque récupéré intra ou extrahospitalier avec rythme non choquable conduit à un meilleur pourcentage de patients survivants avec un pronostic neurologique favorable à J90

QUESTION: L'hypothermie thérapeutique modérée à 33°C, comparativement à la température ciblée (37°C), améliore-t-elle le pronostic neurologique des patients en coma sur arrêt cardiaque avec rythme non choquable récupéré?

CONCLUSION: L'hypothermie thérapeutique modérée à 33°C chez les patients avec arrêt cardiaque récupéré intra ou extrahospitalier avec rythme non choquable conduit à un meilleur pourcentage de patients survivants avec un pronostic neurologique favorable à J90

POPULATION

Adultes avec arrêt cardiaque de toute cause intra- ou extrahospitalier récupéré avec rythme cardiaque non choquable

- 2/3 causes non cardiaques
- 58% insuffisance circulatoire aigue

LIEU

25
Réanimations
En **France**

PROTOCOLE

584 patients randomisés
581 analysés

284

Hypothermie
thérapeutique
modérée 33°C
pendant 24h
Puis réchauffement
lent

297

Normothermie
ciblée 37°C
pendant 48h

CJP

Pronostic neurologique favorable
(échelle CPC 1 ou 2) à J90

RESULTATS

Hypothermie
29/284

Normothermie
17/297

10.2%

5.5%

Différence absolue

4.5 %

IC 95% (0.1-8.9)

Mortalité à J90

81.3%

83.2%

Différence absolue
-1.9% IC95% (-8.0-4.3)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients

Y. Shehabi, B.D. Howe, R. Bellomo, Y.M. Arabi, M. Bailey, F.E. Bass, S. Bin Kadiman, C.J. McArthur, L. Murray, M.C. Reade, I.M. Seppelt, J. Takala, M.P. Wise, and S.A. Webb, for the ANZICS Clinical Trials Group and the SPICE III Investigators*

QUESTION: L'utilisation de la DEXMEDETOMIDINE comme première et seule molécule, si possible, dans la sédation précoce des patients sous ventilation mécanique réduit-elle la mortalité à J90 comparativement aux sédations standards?

Quelle est la meilleure sédation pour les patients de réanimation sous VM?

DEXMEDETOMIDINE =
Haute affinité pour récepteurs alpha 2
adrénergiques

PROPOFOL et MIDAZOLAM =
Augmentation de la neurotransmission
GABAergique au niveau des synapses inhibitrices

LES + =

- Effet sédatif dose dépendant mais facilement réveillable
- Effet antalgique 1
- EOT + rapide 2 6
- Augmentation du nombre de jours sans coma ou delirium, prévention du delirium, diminution de l'incidence des delirium agités 2 3 4 5 6
- Pas d'effet dépresseur respiratoire 7
- Diminution de la mortalité 8

LES - =

- Hypotension
- Bradycardie

1 Shehabi Y Anesthesiology 2009
2 Constantin JM Anaesth Crit Care Pain Med 2016
3 Riker RR JAMA 2009
4 Maldonado Psychosomatics 2009
5 Pandharipande PP JAMA 2007
6 Reade MC JAMA 2016
7 Akada Anesth Analg 2008
8 Kawazoe JAMA 2017

POPULATION =

Adultes de réanimation
sous ventilation
mécanique

LIEU =

8 pays
74 réanimations

DESIGN = essai randomisé, contrôlé, en ouvert, de
supériorité

INCLUSION =

- Durée VM > jour suivant
- Sédations de confort et sécurité

EXCLUSION =

- Mineurs
- VM en réa > 12 h avant inclusion
- TC suspecté ou avéré

RANDOMISATION =

- Ratio 1:1
- Groupe DEXMEDETOMIDINE/Groupe sédation standard
- Taille de blocs variables
- Site protégé
- Stratification sur centre et présence de sepsis

PROTOCOL =

- Objectif: sédation légère (RASS -2 à +1)/4h
- Delirium: Méthode d'évaluation de la confusion pour la réanimation/J
- Protocoles locaux de sevrage respiratoire et des sédations

DEXMEDETOMIDINE IV 1 μ g/kg/h

PROPOFOL ALD
MIDAZOLAM si nécessaire

Objectif RASS -2 à +1 jusqu'à J28
REMIFENTANIL et CLONIDINE interdits

DEXDOR rescue
Antipsychotiques si besoin

SEDATION STANDARD: PROPOFOL, MIDAZOLAM, autres

CJP = Taux de décès de toute cause à J90

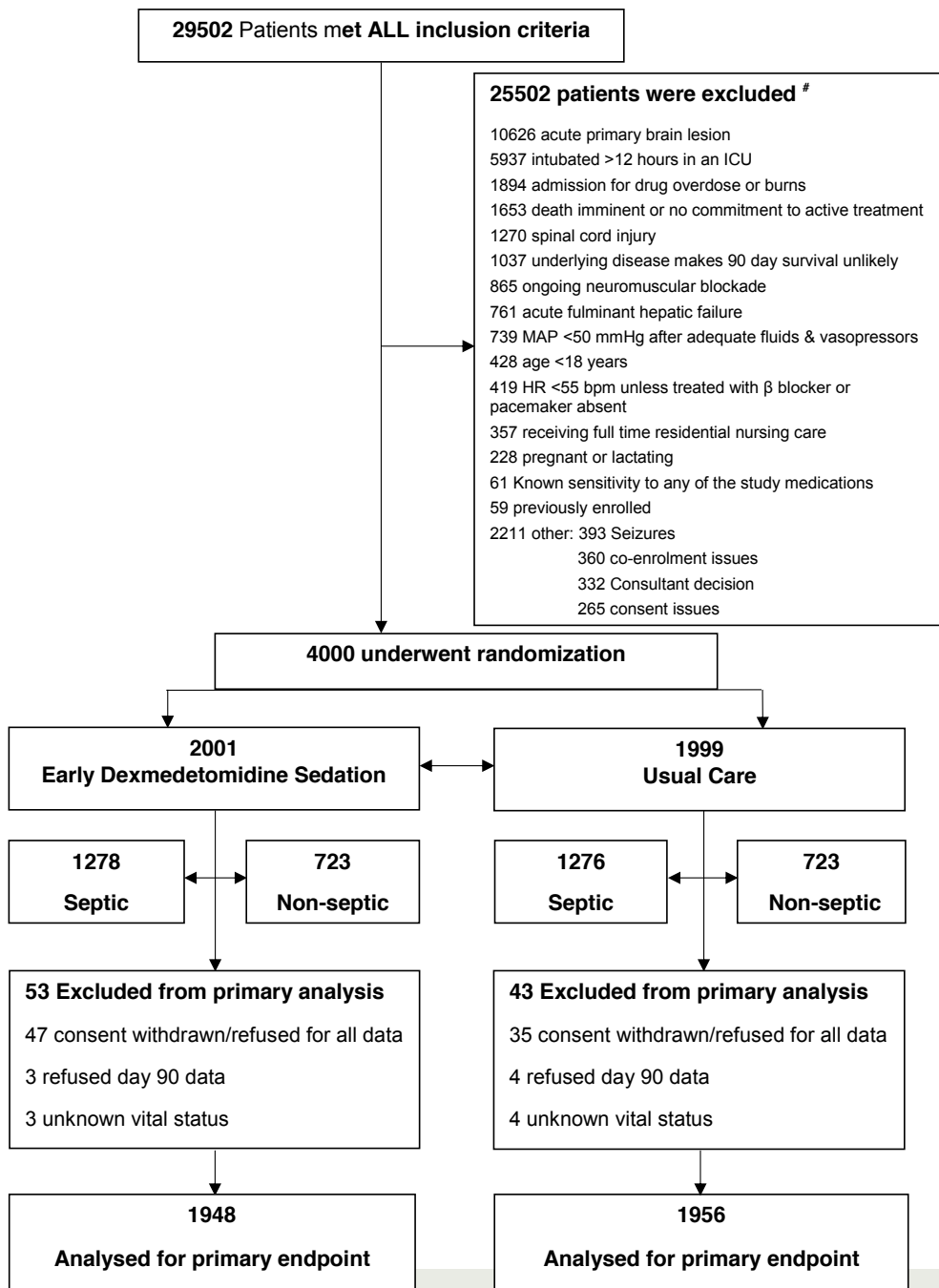
CJS =

- Mortalité à J180
- Transfert en soins de suite
- Fonction cognitive à J180 (IQCODE)
- Qualité de vie (EQ-5D-3L)
- Nombre de jours sans coma ni delirium
- Nombre de jours sans ventilation à J28

STATISTIQUES =

- Analyse en intention de traiter modifiée (exclusion des patients ayant retiré leur consentement ou CJP inconnu)
- Mortalité estimée 26%
- 4000 patients nécessaires pour puissance de 90% pour détecter une différence absolue de 4.5% avec perte de 5%
- Analyse intermédiaire à 2000 patients
- Multiples modèles utilisés
- Stratification sur la présence ou l'absence de sepsis

Figure S2 - Screening, Randomisation and Follow up



CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION =

- De 11/2013 à 02/2018
- Similaires
- Sauf pour administration de DEXMEDETOMIDINE pré-randomisation (> groupe DEX)

RESULTATS sur CJP, CJS et sous-groupes =

Table 2. Clinical Outcomes.*

Outcome	Dexmedetomidine (N = 1948)	Usual Care (N = 1956)	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Risk Difference (95% CI)†
Death from any cause at 90 days: primary outcome — no. (%)	566 (29.1)	569 (29.1)	1.00 (0.87 to 1.15)	0.0 (−2.9 to 2.8)
Secondary outcomes				
Death at 180 days — no./total no. (%)	609/1935 (31.5)	610/1946 (31.3)	1.01 (0.88 to 1.16)	0.1 (−2.8 to 3.1)
Institutional dependency at 180 days — no./total no. (%)	89/1323 (6.7)	94/1337 (7.0)	0.96 (0.73 to 1.27)	−0.3 (−2.1 to 1.5)
Mean score on Short IQCODE at 180 days (95% CI)‡	3.14 (3.11 to 3.17)	3.08 (3.05 to 3.11)		0.06 (0.02 to 0.11)
Mean score on the EQ-5D-3L questionnaire (95% CI)§	69.8 (68.5 to 71.1)	70.2 (69.0 to 71.5)		−0.4 (−2.2 to 1.3)
Median no. of days free from coma or delirium (IQR)¶	24.0 (11.0 to 26.0)	23.0 (10.0 to 26.0)		1.0 (0.5 to 1.5)
Median no. of ventilator-free days (IQR)¶	23.0 (0.0 to 26.0)	22.0 (0.0 to 25.0)		1.0 (0.4 to 1.6)

Table S8: Post Randomization Sedative, Analgesic and Adjunct Medications

Medication ¶ ¶	DEX ¶ N=1954	Usual Care ¶ N=1964
Dexmedetomidine		
Patients N (%)	1910 (97.8)	226 (11.5)
Median duration of infusion [IQR] d	2.56 [1.10 to 5.32]	1.26 [0.67 to 3.29]
Propofol		
Patients N (%)	1679 (86.0)	1741 (88.7)
Median duration of infusion [IQR] d	1.95 [0.79 to 4.66]	2.67 [1.36 to 5.70]
Midazolam		
Patients N (%)	455 (23.3)	794 (40.4)
Median duration of infusion [IQR] d	0.50 [0.21 to 1.87]	1.51 [0.67 to 3.17]
Fentanyl		
Patients N (%)	1534 (78.5)	1584 (80.7)
Morphine		
Patients N (%)	580 (29.7)	613 (31.2)
Alfentanil		
Patients N (%)	152 (7.8)	146 (7.4)
Haloperidol		
Patients N (%)	236 (12.1)	277 (14.1)
Neuromuscular blockade (NMB) N (%) *	684 (35.0)	692 (35.3)
NMB for ≥ 2 consecutive days N (%)	265 (13.6)	278 (14.2)
Indication for benzodiazepines in DEX arm **		
Uncontrolled agitation/delirium N (%)	41 (2.1)	-
Concomitant NMB N (%)	102 (5.2)	-
Seizures N (%)	26 (1.3)	-
Palliation N (%)	109 (5.6)	-
Procedural sedation N (%)	138 (7.1)	-

Objectifs de sédation (RASS -2 +1)
dans les 2 premiers jours =

- 56.6% Groupe DEX
- 51.8% Groupe Standard

RASS -5 -3 =

- 40.0% Groupe DEX
- 45.6% Groupe Standard

Indication médicale de sédation
profonde

Combinaison des drogues

ANALYSES EN SOUS GROUPES =

Hétérogénéité sur l'âge avec effet
divergent au dessus et au dessous
de l'âge médian de 63.7 ans

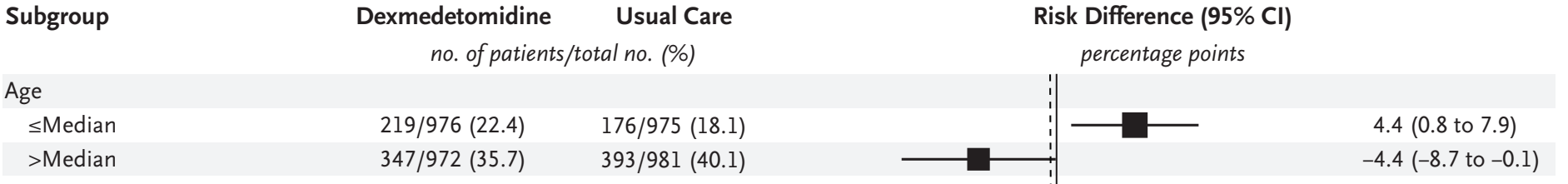


Table S9 –Reported Adverse and Serious Adverse Events[¥]

	DEX (N=1954)	Usual care (N=1964)	P value
One or more AE during study	188 (9.6%)	35 (1.8%)	< 0.0001
One or more SAE during study	52 (2.7%)	7 (0.4%)	< 0.0001
Adverse Events:			
Bradycardia	99 (5.1%)	9 (0.5%)	< 0.0001
Hypotension	52 (2.7%)	10 (0.5%)	< 0.0001
Other AE	44 (2.3%)	16 (0.8%)	< 0.0001
Serious Adverse Events:			
Bradycardia	13 (0.70%)	1 (0.05%)	0.001
Hypotension	10 (0.50%)	1 (0.05%)	0.006
Prolonged sinus pause (Asystole)	14 (0.70%)	2 (0.10%)	0.003
Other SAE	16 (0.82%)	3 (0.15%)	0.003
Uncontrolled agitation during study	44 (2.3%)	77 (3.9%)	0.003
Protocol deviation during study	360(18.4%)	214 (10.9%)	< 0.0001

Effets secondaires non collectés de manière systématique car pas d'aveugle sur les traitements
226/1964 (11.5%) Groupe Sédations Standards reçoivent DEX

LES POINTS FORTS =

- Design
- Validité externe
- Rationnel biologique intéressant 1 2 3 4

PERSPECTIVES =

- Effet sur population ciblée? Plus âgée? Plus sensible au delirium?
- Effets expérimentaux

LES POINTS FAIBLES =

- Étude en ouvert, biais d'évaluation?
- Combinaison de traitements (Obj sédation légère/sédation profonde fréquente)
- Indication médicale à sédation profonde (patients non exclus)
- Validité externe: population non française
- Pertinence clinique
- Protocole de sevrage respiratoire et sédation locaux
- Pas de demande d'arrêt quotidien des sédations ou d'adhésion à un protocole de gestion des sédations et delirium en réa
- Pas de détail sur les autres aspects de PEC (influence sur la mortalité?)

CONCLUSION = Chez les patients adultes de réanimation sous VM, l'administration précoce de DEXMEDETOMIDINE comme la seul ou première molécule ne diminue pas le taux de mortalité à J90, est insuffisante seule et est associée à plus d'effets indésirables que les sédations classiques.

QUESTION: L'utilisation de la DEXMEDETOMIDINE comme première et seule molécule, si possible, dans la sédation précoce des patients sous ventilation mécanique réduit-elle la mortalité à J90 comparativement aux sédations standards?

CONCLUSION: Chez les patients adultes de réanimation sous VM, l'administration précoce de DEXMEDETOMIDINE comme la seule ou première molécule ne diminue pas le taux de mortalité à J90, est insuffisante seule et est associée à plus d'effets indésirables que les sédations classiques.

POPULATION

Adultes de réanimation

- sous ventilation mécanique (VM > 24h)
- avec sédations de confort

LIEU

8 pays
74 réanimations

PROTOCOLE

DEXMEDETOMIDINE: 1 μ g/kg/h,
MIDAZOLAM et PROPOFOL ALD



Objectif: sédation légère **RASS -2+1**
REMIFENTANIL et CLONIDINE interdits



SEDATION STANDARD: DEXMEDETOMIDINE
en rescue

CJP

Taux de décès de toute cause à J90

RESULTATS

DEXMEDETOMIDINE 566/1948	SEDATION STANDARD 569/1956
-----------------------------	-------------------------------

29.1%

29.1%

différence risque ajusté
0.0% IC95% (-2.9-2.8)

Bradycardie et hypotension plus
fréquentes dans le groupe
DEXMEDETOMIDINE

CONCLUSION Compared with high-flow nasal oxygen alone, the use of high-flow nasal oxygen with NIV after extubation significantly decreased the risk of reintubation in patients at high risk of failure to extubate.

-> essais VNI VS Optiflow sur réintubation chez les patients en sepsis, chez obèses, chez BPCO hypercapniques

CONCLUSION: L'hypothermie thérapeutique modérée à 33°C chez les patients avec arrêt cardiaque récupéré intra ou extrahospitalier avec rythme non choquable conduit à un meilleur pourcentage de patients survivants avec un pronostic neurologique favorable à J90

-> 1 étude anglaise sur les survivants d'arrêt cardiaque rythme non choquable et leur récupération neurologique

CONCLUSION = Chez les patients adultes de réanimation sous VM, l'administration précoce de DEXMEDETOMIDINE comme la seule ou première molécule ne diminue pas le taux de mortalité à J90, est insuffisante seule et est associée à plus d'effets indésirables que les sédations classiques.

-> essais sur DEXMEDETOMIDINE et délirium du sujet âgé (post opératoire et réanimation)

-> effets protecteurs myocardiques, rénaux et sur médiateurs de l'inflammation