

Université de Lille

Ecole Doctorale n°446 : Biologie – Santé

THESE

Pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Lille**

Discipline : Epidémiologie, santé publique, recherche clinique et technologies biomédicales

Spécialité : Pharmacie en science physico-chimiques et ingénierie appliquées à la santé

Présentée et soutenue par

Valentine BAERT

Le 04 novembre 2020 à 14h, à la Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

Evaluation des stratégies médicamenteuses dans la prise en charge des arrêts cardiaques extrahospitaliers.

Thèse dirigée par le Professeur Hervé HUBERT et co-encadrée par le Docteur Carlos EL KHOURY

JURY :

Madame le Professeur Sandrine CHARPENTIER, Rapporteure

Monsieur le Professeur Gérard HELFT, Rapporteur

Madame le Professeur Marie-Pierre LETERME-FLAMENT, Présidente du jury

Madame le Docteur Agnès RICARD-HIBON, Examinatrice

Monsieur le Professeur Guillaume DEBATY, Examineur

Monsieur le professeur Hervé HUBERT, Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Carlos EL KHOURY, Co-encadrant

Résumé

Evaluation des stratégies médicamenteuses dans la prise en charge de l'arrêt cardiaque extrahospitalier

Introduction : L'efficacité de l'adrénaline est débattue dans la littérature. Elle semblerait varier en fonction du rythme cardiaque du patient, du délai d'injection et de la dose cumulée injectée. L'objectif de cette étude est d'évaluer les stratégies médicamenteuses dans la prise en charge de l'arrêt cardiaque extrahospitalier (ACEH) et notamment l'efficacité de l'adrénaline en tenant compte du rythme cardiaque du patient, du délai d'injection et de la dose cumulée injectée.

Matériel et méthodes : Etude multicentrique sur les ACEH médicaux de l'adulte, réanimés par le SMUR inclus dans le registre national français sur l'ACEH (RéAC) entre 2011 et 2019. Après une analyse épidémiologique des populations et des pratiques de prise en charge, une étude sur l'efficacité de l'adrénaline selon le rythme cardiaque, le délai d'injection et la dose cumulée a été mise en œuvre. Ainsi, chez les rythmes choquables, asystolie et rythmes sans pouls, les patients ayant reçu de l'adrénaline ont été appariés avec ceux qui n'en avaient pas reçu sur un score de propension. Ensuite, dans les groupes Adrénaline, deux stratifications ont été réalisées, une sur le délai d'injection d'adrénaline et l'autre sur la dose d'adrénaline cumulée injectée. Les taux de survie à 30 jours dans ces sous-groupes ont été comparés avec ceux du groupe Non-Adrénaline.

Résultats : Nous avons inclus 31 412 patients. Une incidence annuelle de 35,70 ACEH/100 000 habitants était observée. L'adrénaline était utilisée dans 94,1% des cas, plus fréquemment chez des jeunes, à une dose médiane de 5 mg pour 5 injections. En ce qui concerne l'efficacité de l'adrénaline, quel que soit le rythme, rythme choquable, asystolie et rythme sans pouls, un effet délétère est observé avec respectivement des $OR=0,118 [0,080 ;0,724]$, $OR=0,202 [0,123 ;0,333]$ et $OR=0,222[0,103 ;0,478]$. La survie diminuait avec l'augmentation du délai d'injection d'adrénaline et de la dose cumulée injectée. Lorsque ces trois paramètres (rythmes cardiaques, délais et doses) étaient croisés, quels que soient le rythme cardiaque du patient et le délai d'injection, à des doses faibles, un effet bénéfique de l'adrénaline pouvait être observé. En revanche lorsque la dose dépasse 5 mg, quels que soient le rythme et le délai, un effet délétère est observé.

Discussion : L'utilisation de l'adrénaline semblait conforme aux recommandations en France. L'adrénaline semble plus efficace pour les asystolies que pour les autres rythmes. Cependant, au-delà de 5 mg d'adrénaline, les effets bénéfiques ne sont plus observés. Pour améliorer l'efficacité de la stratégie médicamenteuse des ACEH, les recherches sur la réduction du bolus d'adrénaline, l'utilisation d'un β -bloquant couplé à l'adrénaline ou l'utilisation de noradrénaline doivent être développées.

Abstract

Assessment of drug use efficacy in out-of-hospital cardiac arrest care

Introduction: Epinephrine effectiveness is still questioned in the literature. It appears to depend on patients' cardiac rhythm as well as the injection time and injected cumulated dose. The aim of this study was to assess drug strategies efficacy within out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) and, especially epinephrine efficacy taking into account the patients' cardiac rhythm, injection time and injected cumulated dose.

Material and methods: This study was multicentric and based on data collected from the French OHCA registry. We included adult victims of medical OHCA between 2011 and 2019. After an epidemiological study describing population and OHCA care, another study assessing the epinephrine effectiveness according to the three literature debates was carried out. Thus, in shockable rhythm, asystole and pulseless electrical activity, one patient who received epinephrine during his care was matched with one patient who did not on a propensity score. Moreover, in each cardiac rhythm group, patients were stratified twice: firstly, according to the injection time and secondly according to the cumulated epinephrine dose was performed. Survival rates 30 days after OHCA were computed and compared.

Results: We included 31,412 patients in our study. Annual incidence of adult medical OHCA resuscitated by emergency teams was 35.70/100,000 inhabitants. Epinephrine was injected in 94.1% of cases, more frequently in younger people (18-44), at a median dose of 5mg for 5 injections. Regarding epinephrine efficacy, regardless of the cardiac rhythm observed (shockable, asystole or pulseless electrical activity), a deleterious effect of epinephrine was observed with respectively: OR=0.118 [0.080 ;0.724], OR=0.202 [0.123

;0.333] et OR=0.222[0.103 ;0.478]. A decrease of survival rate was observed when the time of epinephrine injection increased, or when the cumulated epinephrine dose increased. When the three literature parameters (cardiac rhythm, injection time or cumulated injected dose) were crossed, independently of what the cardiac rhythm and time of epinephrine injection were, when epinephrine dose was low, a positive effect of epinephrine was observed. However, when more than 5 mg of epinephrine was injected, a deleterious effect was systematically observed.

Discussion: Drug use within OHCA care in France are in accordance with international guidelines. Epinephrine seems to depend on patients' cardiac rhythm (beneficial effect only for asystole). When all debates were crossed, regardless of the cardiac rhythm and injection time, , when the epinephrine cumulative dose was more to 5 mg, no beneficial effects were longer observed. Therefore, to improve efficacy of drug strategy, some research about the reduction of the epinephrine bolus, the use of norepinephrine or the use of a betablocker should be developed.

Mots clefs : Adrénaline, médicaments, arrêts cardiaques extrahospitaliers, registre, réanimation

Key words: Epinephrine, drugs, out-of-hospital cardiac arrest, registry, resuscitation

Remerciements

La réussite n'appartient jamais à une seule personne. Cette thèse est, certes, une réussite personnelle, mais surtout et avant tout le fruit de collaborations professionnelles comme personnelles. Ainsi, je tenterai de trouver les mots justes pour remercier toutes les personnes qui ont rendu ce travail possible. Ce premier exercice n'est pas aisé, je vous remercie donc par avance pour votre indulgence !

Au Professeur Hubert, de manière professionnelle, je vous remercie sincèrement de m'avoir encadrée comme vous l'avez fait et donné l'accès au RÉAC. Vous n'avez jamais refusé de me faire part de votre expertise et vous m'avez, en plus, fait bénéficier de tous vos contacts pour que je dispose du maximum de ressources possible. De manière plus personnelle, travailler ensemble m'a appris énormément sur les relations humaines et m'a énormément fait évoluer. Merci pour tout ce que vous avez fait, je sais que ça n'a pas toujours été simple et que vous n'aviez pas grand-chose à gagner, mais j'ai vraiment le sentiment que cela a été une réussite. Merci de m'avoir prouvé que la recherche n'était pas qu'un monde rempli de déception ! Je suis très honorée d'avoir appris à vos côtés.

Au Docteur El khoury, Carlos, c'est en partie grâce à toi que cette thèse a pu se réaliser, grâce au financement que tu m'as apporté par RESCUE, infiniment : merci ! Je tiens également à te remercier de m'avoir partagé ton amour pour la rigueur scientifique et le travail bien fait. Merci de m'avoir écouté quand j'en avais besoin et de m'avoir aussi bien conseillée. C'est un réel honneur d'avoir pu travailler avec toi.

Aux Professeures Charpentier et Helft, je vous remercie très chaleureusement d'avoir accepté d'évaluer mon travail malgré votre agenda très chargé.

Au Professeur Debaty, merci infiniment pour votre disponibilité et vos conseils avisés. Vous m'avez réellement permis d'améliorer mon travail.

Au Professeur Flament, depuis mon arrivée à l'ILIS, j'ai pu bénéficier de vos enseignements, c'est un honneur que vous examiniez mon travail de thèse.

Au Professeur Ricard-Hibon, merci de me faire l'honneur d'évaluer mon travail et de me faire part de votre expertise.

Merci à l'EDBSL, l'ULR2694 et RESCUE de m'avoir permis de réaliser ce travail.

On sait que le doctorat est souvent très difficile et un entourage aimant est indispensable pour la bonne réussite de cet exercice, merci à tous d'avoir rendu cela possible.

Maman, Papa, ça y est, la petite dernière finit (enfin) ses études ! Merci d'être des parents plus qu'exceptionnels. Merci de m'avoir permis de faire des études, de m'avoir soutenue en permanence et de m'avoir permis de m'accomplir.

Victor et Romy, mes amours de filleuls, votre présence me réchauffe le cœur.

Un merci particulier à Marine, tu es bien plus qu'une sœur, merci pour tout ce que tu m'apportes. Sébastien et Juliette, Antoine et Caroline, Bertrand et Samira, Romain et Christelle, Clément et Lucile, Marine et Antoine, mes frères, sœur, beau-frère et belles-sœurs, merci d'être là pour moi et d'avoir suivi (ou parfois enduré) ma thèse ! Merci à tous mes neveux et leurs câlins remplis d'amour qui sont des shoots de bonheur à l'état pur.

Mamie, je suis tellement heureuse de savoir que tu es fière de voir une thèse pour la première fois de ta vie. Merci pour ton soutien.

A ma marraine d'amour, mes oncles et tantes, cousins et cousines.

A mes amis, Emilie, Valentine et Sullyvan, Manon et Alex, Quentin et Marine, Rémi et Marie, Rémy, Lucie, Marie, mes Paulinettes, Lauriane, Noëllie, Gaëlle, Clémentine, Denis, Kiken, Micka, Tiffany, Rémi, Sullivan et Célia, Baptiste, Joséphine, Delphine, merci d'avoir été là et désolée de ne pas l'avoir été...

Merci à Aurélie de me supporter au quotidien et d'être aussi bienveillante envers moi. Merci également à Christian pour ses conseils avisés.

Merci à ma belle-famille pour m'avoir autant écoutée et conseillée.

Pierre, merci de m'avoir supportée. Supporter un thésard ce n'est pas évident, mais un thésard en confinement, BRAVO ET MERCI ! On a connu un « avant » la thèse, un « pendant », hâte de découvrir l'après. Je m'arrêterai là parce qu'on sait que « Les vrais musiciens, par la manière dont ils attaquent le silence, le rendent plus profond », ainsi résonne tout l'Amour que je t'exprime.

Table des matières

RESUME	3
ABSTRACT	4
REMERCIEMENTS	6
TABLE DES MATIERES	8
GLOSSAIRE.....	11
1. INTRODUCTION	13
1.1. L'ARRET CARDIAQUE.....	13
1.1.1. Définition	13
1.1.2. Mécanisme et physiologie.....	14
1.1.3. Les causes de l'AC.....	19
1.1.4. Problématique de santé publique.....	20
1.2. RECOMMANDATIONS.....	22
1.2.1. Les sociétés qui éditent les recommandations.....	22
1.2.2. La chaîne de survie.....	23
1.3. LES SYSTEMES D'URGENCE	26
1.3.1. Les modèles de prise en charge	27
1.4. LA REANIMATION CARDIOPULMONAIRE SPECIALISEE.....	29
1.4.1. La durée de la réanimation.....	31
1.4.2. Les premiers gestes à réaliser.....	31
1.4.3. L'algorithme de prise en charge chez les rythmes choquables.....	32
1.4.4. L'algorithme de prise en charge chez les rythmes non choquables.....	34
1.4.5. Les voies de ventilations	35
1.4.6. Les voies d'injection.....	36
1.5. LES MEDICAMENTS DE L'ACEH	37
1.5.1. Les vasopresseurs.....	37
1.5.2. Les antiarythmiques.....	39
1.5.3. Autres thérapeutiques et perfusions	41
1.6. L'ADRENALINE.....	44
1.6.1. Origine.....	44
1.6.2. Biosynthèse de l'adrénaline.....	46
1.6.3. Effets de l'adrénaline	47
1.6.4. L'adrénaline, entre évidence et controverse.....	51
1.6.5. Débat 1 : la question du rythme cardiaque.....	53
1.6.6. Débat 2 : la question du délai d'injection.....	54
1.6.7. Débat 3 : la question de la dose.....	55
1.7. OBJECTIFS.....	57
2. MATERIEL ET METHODES.....	58
2.1. BASE DE DONNEES	58
2.1.1. Les registres de l'AC et le style d'Utstein.....	58
2.1.2. Le RéAC.....	61
2.2. POPULATION ETUDIEE.....	64
2.2.1. Recueil des données.....	64
2.2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	65
2.3. LES VARIABLES DE L'ETUDE	66
2.3.1. Variables utilisées.....	66
2.3.2. Les données complémentaires	67

2.3.3.	<i>Critères de jugement</i>	67
2.3.4.	<i>Création de sous-groupes</i>	68
2.4.	DESIGN DE L'ETUDE.....	70
2.4.1.	<i>Etude épidémiologique</i>	70
2.4.2.	<i>Etude des conditions d'efficacité de l'adrénaline</i>	71
2.5.	LOGICIELS STATISTIQUES.....	78
3.	RESULTATS	79
3.1.	LES POPULATIONS DE L'ETUDE.....	79
3.1.1.	<i>Population de l'étude épidémiologique</i>	79
3.1.2.	<i>Population de l'étude sur l'efficacité de l'adrénaline</i>	79
3.2.	ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	81
3.2.1.	<i>Descriptif de la population</i>	81
3.2.2.	<i>La réanimation avancée en France</i>	84
3.2.3.	<i>La survie</i>	86
3.2.4.	<i>L'utilisation de l'adrénaline durant la prise en charge spécialisée</i>	87
3.2.5.	<i>Evolution des pratiques</i>	90
3.3.	ETUDE DE L'EFFICACITE DE L'ADRENALINE.....	92
3.3.1.	<i>Adrénaline et rythme cardiaque</i>	92
3.3.2.	<i>Adrénaline et délai d'injection</i>	100
3.3.3.	<i>Adrénaline et dose cumulée</i>	102
3.3.4.	<i>Analyse par croisement de strates</i>	104
4.	DISCUSSION	111
4.1.	EPIDEMIOLOGIE.....	111
4.1.1.	<i>La population étudiée</i>	111
4.1.2.	<i>Les 3 premiers maillons de la chaîne de survie : la RCPB</i>	113
4.1.3.	<i>Les délais d'intervention</i>	114
4.1.4.	<i>Le dernier maillon de la chaîne de survie : la RCPS</i>	115
4.2.	EFFICACITE DE L'ADRENALINE.....	117
4.2.1.	<i>Efficacité de l'adrénaline selon le rythme cardiaque du patient</i>	117
4.2.2.	<i>Efficacité de l'adrénaline selon le délai d'injection</i>	125
4.2.3.	<i>Efficacité de l'adrénaline selon la dose cumulée</i>	126
4.2.4.	<i>Les conditions d'efficacité de l'adrénaline</i>	128
4.3.	PERSPECTIVES	130
4.3.1.	<i>Adrénaline : le médicament à bannir de la réanimation ?</i>	130
4.3.2.	<i>Quelles alternatives ?</i>	131
4.4.	FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	133
4.4.1.	<i>La base de données</i>	133
4.4.2.	<i>Méthodologie</i>	134
4.4.3.	<i>Comparabilité</i>	136
4.5.	CONCLUSIONS	137
	LISTE DES TABLEAUX	140
	LISTE DES FIGURES	141
	BIBLIOGRAPHIE	143
	ANNEXES	164
	ANNEXE 1 : DETERMINATION DES FACTEURS DE CONFUSION	164
	ANNEXE 2 : RESULTATS DU CROISEMENT DES 3 STRATES : RYTHME DU PATIENT, DELAI D'INJECTION ADRENALINE ET DOSE CUMULEE INJECTEE	171
	RACS.....	171

<i>Survie à J0</i>	174
<i>Devenir neurologique</i>	177
ANNEXE 3 : CROISEMENT DE STRATES POUR LE GROUPE NON-ADRENALINE.....	180
<i>RACS</i>	180
<i>Survie à J0</i>	180
<i>Survie à J30</i>	180
<i>Devenir neurologique</i>	181
ANNEXE 4 : COMPARAISON DES CROISEMENTS DE STRATES SUR LA RACS.....	183
ANNEXE 5 : COMPARAISON DES CROISEMENTS DE STRATES SUR LA SURVIE A J0.....	185
ANNEXE 6 : COMPARAISON DES CROISEMENTS DE STATES SUR LE DEVENIR NEUROLOGIQUE A J30	187
VALORISATION SCIENTIFIQUE DURANT LA THESE	189
PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES	189
PRÉSENTATIONS EN CONGRÈS INTERNATIONAUX	191
PRESENTATIONS EN CONGRES NATIONAUX.....	192

Glossaire

AC : Arrêt Cardiaque

ACEH : Arrêt Cardiaque Extrahospitalier

ECG : Electrocardiogramme

RSP : Rythme Sans Pouls

EuReCA : European Registry of Cardiac Arrest

ILCOR : International Liaison Committee On Resuscitation

RCPB : Réanimation cardiopulmonaire de base

RCPS : Réanimation cardiopulmonaire spécialisée

EMT : Emergency Medical Technicians

CRRA : Centre de réception et de régulation des appels

ARM : Assistant de Régulation Médicale

SMUR : Service Médical d'Urgence et de Réanimation

ERC : European Resuscitation Council

RACS : Reprise d'une Activité Circulatoire Spontannée

BAVU : Ballon Autoremplisseur à Valve Unidirectionnelle

RCP : Réanimation Cardiopulmonaire

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

RéAC : Registre électronique des Arrêts Cardiaques

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPC : Cerebral Performance Category

ARS : Agence Régionale de santé

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

DAS : Différence Absolue Standardisée

MCE : Massage Cardiaque Externe

QUALY : Quality Adjusted Life Years

DEA : Défibrillateur Entièrement Automatique

IOT : Intubation Orotrachéale

VVP : Voie Veineuse Périphérique

VVC : Voie Veineuse Centrale

IO : Intraosseuse

1. Introduction

1.1. L'Arrêt Cardiaque

1.1.1. Définition

La première définition de l'arrêt cardiaque (AC) a été donnée en 1962, par Peter Safar, Henrik Poulsen, Leroy C. Harris et Vladimir Negovsky lors d'un symposium international en Autriche. Ils définissent l'AC comme « un cas où le cœur pourrait encore fonctionner, mais a cessé de battre, sans avoir pour autant perdu toutes ses fonctions » [1]. D'après cette définition, la différence entre une personne décédée et une personne en AC est claire. Effectivement, tant que le cœur ne bat pas, mais en a cependant la capacité, le patient est en AC. Si le cœur n'en a plus la capacité, le patient peut être considéré comme décédé.

Cette définition a naturellement évolué avec l'avancée des connaissances sur la thématique. Aujourd'hui, l'AC est caractérisé par la perte, souvent brutale, de l'efficacité des fonctions cardiaques et respiratoires de la victime [2]. En effet, une anarchie ou un arrêt (partiel ou total), d'une ou des deux fonctions cardiaques principales (la fonction mécanique ou la fonction électrique) est constaté [3]. Cliniquement, l'AC s'identifie par la perte de connaissance, l'arrêt d'une respiration efficace, et la perte des pouls principaux (brachial, fémoral et carotidien) [4,5]. L'AC mène souvent au décès du patient [6]. Cependant, la mise en place rapide d'une réanimation cardiopulmonaire peut permettre d'éviter le décès du patient [7].

1.1.2.Mécanisme et physiologie

- Mécanismes et physiologies normales du cœur

Lors du fonctionnement normal, les cellules qui composent le myocarde ont des facultés mécaniques et électriques. Les cellules cardionectrices génèrent des potentiels d'actions, qui sont à l'origine de l'activité électrique du cœur et de son automatisme. Ces potentiels d'actions sont diffusés jusqu'à des cardiomyocytes contractiles qui permettent l'activité mécanique cardiaque [8]. Ces activités fonctionnent de concert pour assurer un influx sanguin à un rythme et à une pression suffisante pour permettre le bon fonctionnement et la bonne oxygénation des organes.

Au niveau électrique, le courant suit un chemin précis à travers le cœur, son point de départ est le nœud sinusal de Keith et Flack, situé en haut de l'atrium droit. Ce nœud génère des potentiels d'action de fréquence variable (en fonction de la demande de l'organisme) [9]. Ceci provoque une dépolarisation qui se propage de myocyte en myocyte. En traversant les atrioms, cette excitation cellulaire, possible grâce aux échanges ioniques (calciques et sodiques), entraîne la contraction des atrioms. Le sang est alors envoyé des atrioms vers les ventricules, c'est la systole [10].

Le courant arrivé à la base des atrioms est relayé par le nœud atrio-ventriculaire d'Aschoff et Tawara et poursuit alors sa descente dans les ventricules via le faisceau de His dans un premier temps et ensuite via le réseau de Purkinje. Lorsque le courant arrive vers la base du cœur, une contraction des ventricules est possible, c'est la diastole. Le sang est alors éjecté vers les poumons pour le cœur droit et vers le reste du corps pour le cœur gauche.

La diastole se produit quelques fractions de seconde après la systole, le temps de la propagation de l'onde de dépolarisation [11] (Figure 1).

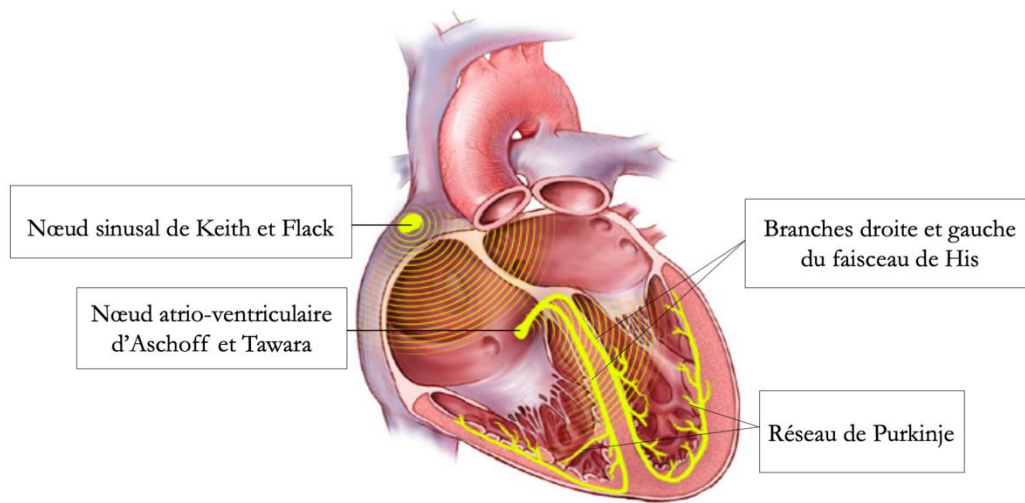


Figure 1. Les systèmes électriques cardiaques (source : <https://heartrhythmcentral.com/>)

C'est ainsi que sur le tracé d'un électrocardiogramme (ECG) plusieurs ondulations apparaissent, elles correspondent aux ondes P, Q, R, S, T et U (Figure 2). L'onde P correspond à la contraction des atriums, le complexe QRS représente la contraction des ventricules et l'onde T représente la repolarisation des ventricules (phase de repos) [12]. L'origine de l'onde U est encore discutée, il pourrait s'agir de la repolarisation des cellules du réseau de Purkinje, d'une repolarisation tardive des cellules du myocarde moyen ou encore d'une post-dépolarisation tardive [13].

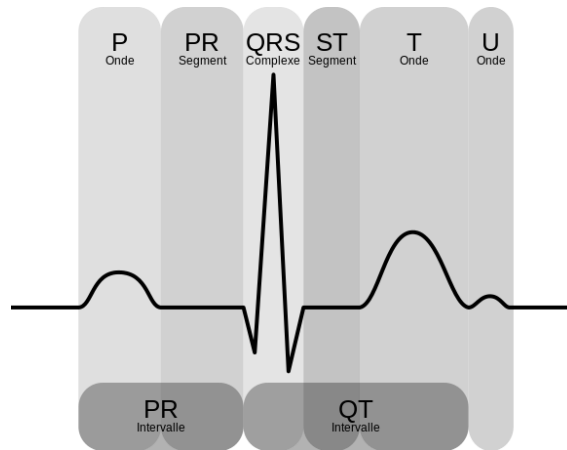


Figure 2. Tracé type d'un électrocardiogramme

- Mécanismes et physiologies du cœur lors d'un AC

Lors d'un AC, l'une ou les deux fonctions principales cardiaques peuvent être altérées (mécanique et/ou électrique), entièrement ou partiellement, et se manifester à l'ECG. Plusieurs types de tracés peuvent apparaître lors de l'examen clinique. Contrairement à l'idée communément admise, l'AC ne correspond pas systématiquement à un tracé plat à l'ECG. Chaque rythme caractéristique de l'AC a son tracé : l'asystolie, la bradycardie, le rythme sans pouls, la fibrillation ventriculaire et la tachycardie ventriculaire sans pouls [14].

1.1.2.1. L'asystolie et la bradycardie extrême

L'asystolie est la représentation la plus souvent connue de l'AC. C'est le « tracé plat » retrouvé à l'ECG (Figure 3). Face à ce rythme, la cessation des deux activités cardiaques est constatée. En effet, il n'y a ni activité électrique ni activité mécanique. Ce rythme est souvent regroupé avec la bradycardie extrême. Celle-ci est définie par une activité cardiaque inférieure à 20 battements par minute. Ce rythme, trop faible, entraîne des souffrances myocardiques importantes [15].

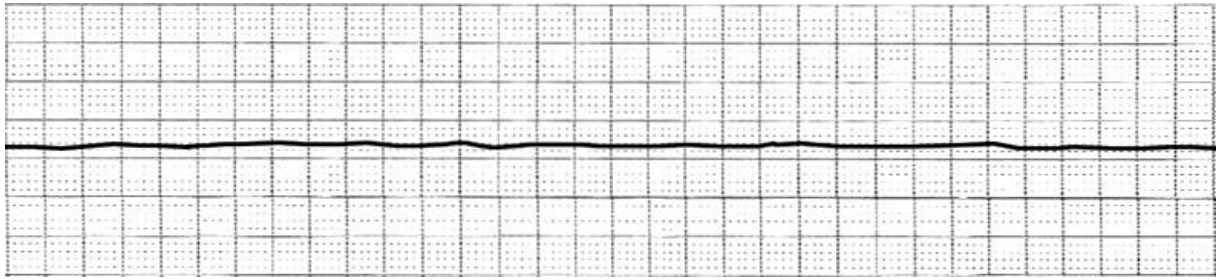


Figure 3. Tracé d'ECG représentant une asystolie

1.1.2.2. Le rythme sans pouls

Le rythme sans pouls (RSP) peut également être appelé dissociation électromécanique. Ce rythme est très complexe, on retrouve une activité électrique qui semble normale sans pouvoir obtenir de pouls palpable [16] (Figure 4). Ainsi, deux types de RSP se distinguent avec comme caractéristique commune une activité électrique semble normale. Dans le premier, le vrai RSP aucune activité mécanique n'est retrouvée. Dans le second, le pseudo RSP, un pouls aortique est détecté avec une pression inférieure à 60 mmHg [17].



Figure 4. Tracé d'un ECG représentant un rythme sans pouls

1.1.2.3. Fibrillation ventriculaire

Ce rythme est caractérisé par une anarchie totale des activités électrique et mécanique au niveau du ventricule. Au niveau physiologique, les îlots électriques retrouvés dans le cœur qui sont habituellement synchrones sont devenus indépendants. Une désynchronisation totale de la dépolarisation est observée (Figure 5). Ainsi, les ventricules sont dans l'incapacité de se contracter de manière efficace et donc d'éjecter le sang correctement

[18]. On distingue deux fibrillations ventriculaires, la fibrillation à grandes mailles, elle est retrouvée en tout début d'arythmie et diminue en fibrillation ventriculaire à petite maille. Cette évolution de la grande maille vers la petite maille aura tendance à continuer sans geste de réanimation et se transformer en asystolie [19].

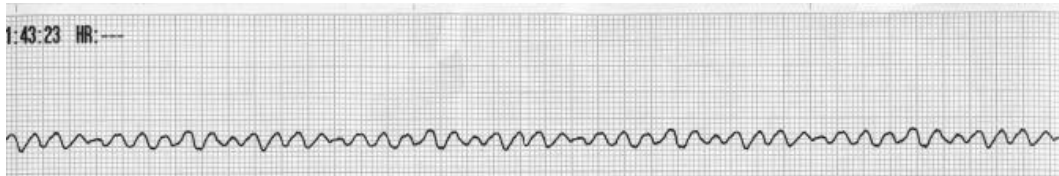


Figure 5. Tracé d'un ECG représentant une fibrillation ventriculaire

1.1.2.4. Tachycardie ventriculaire sans pouls

Ce rythme est très souvent confondu avec la fibrillation ventriculaire. Effectivement, la tachycardie ventriculaire sans pouls ne dure généralement que très peu de temps. Elle se transforme rapidement en fibrillation ventriculaire [19]. Contrairement à la fibrillation ventriculaire, ce rythme n'est pas anarchique, on retrouve ici un rythme de contraction ventriculaire très élevé, mais organisé (Figure 6).



Figure 6. Tracé d'un ECG représentant une tachycardie ventriculaire sans pouls

Finalement, ces différents rythmes cardiaques sont classés en deux grandes catégories, les rythmes choquables et les rythmes non choquables. Dans les rythmes choquables apparaissent les fibrillations ventriculaires et les tachycardies ventriculaires sans pouls.

Les rythmes non choquables sont donc composés des rythmes sans pouls et des asystolies. Cette classification a été créée car la prise en charge est homogène au sein de chacun de ces groupes. En effet les rythmes choquables ont une activité électrique anarchique ou trop rapide. Pour eux, en plus des autres gestes de réanimation, un choc électrique pourrait avoir un effet bénéfique. Les rythmes non choquables quant à eux ne sont pas réceptifs aux chocs électriques. La stratégie de réanimation se tournera donc vers la thérapie médicamenteuse en plus du massage cardiaque et de la ventilation avant de délivrer un choc [14].

1.1.3. Les causes de l'AC

L'AC peut avoir diverses origines. Il peut survenir à cause de facteurs intrinsèques, ou extrinsèques. On parle d'ailleurs du schéma classique des arrêts cardiaques extrahospitaliers (ACEH) et des ACEH en circonstances particulières [20–22]. Le schéma classique fait référence à une cause physiologique, médicale. On note notamment les causes cardiaques (par exemple, AC faisant suite à un infarctus du myocarde ou encore à une arythmie), les causes respiratoires, neurologiques ou encore les autres causes d'origines médicales. En ce qui concerne les circonstances particulières, nous notons les ACEH d'origine traumatique (défenestration, arme à feu/blanche, brûlure, hémorragie...), les noyades, les asphyxies (fausses routes ou pendaisons), les intoxications (volontaires ou involontaires) et les électrocutions [23].

La cause médicale (cardiaque, respiratoire, neurologique ou autre) est retrouvée pour 91,4% des ACEH en Europe d'après la fédération de registres européenne (European registry of cardiac arrest - EuReCA [24]), la cause traumatique représente 4,1% des cas. En Suède, l'étude d'Herlitz *et al.* confirme que l'ACEH de cause traumatique et consécutif à une intoxication sont fréquents surtout chez les jeunes adultes (chez les 18-35 ans, 21%

d'intoxication et 13% de traumatismes) [25]. Dans les causes médicales, la cause présumée « cardiaque » est la cause majeure des ACEH [26,27]. Un enjeu majeur de santé publique est souligné ici puisqu'une majorité des patients victimes d'ACEH ont des antécédents cardiovasculaires [28]. La prévention auprès de ce public est considérée comme primordiale pour pouvoir anticiper les ACEH qui ont malheureusement la plupart du temps une issue fatale.

1.1.4.Problématique de santé publique

1.1.4.1. Incidence et populations touchées

L'ACEH étant l'une des premières causes de décès est un sérieux enjeu de santé publique [29]. Chaque année l'ACEH toucherait environ 350 000 personnes aux États-Unis [30,31], 275 000 en Europe [32] et finalement en France, 46 000 en seraient victimes. Le nombre de victimes mondiales de l'ACEH n'a pas encore été calculé, l'International Liaison Committee On Resuscitation (ILCOR) estime que ce chiffre est difficile à quantifier, notamment à cause des variations culturelles, populationnelles et de développement qui existent entre chaque pays [33]. Ainsi, le point sur l'incidence dans le monde doit être établi zone par zone.

Au niveau continental, d'après la revue systématique de Berdowski *et al.* en 2010 basée sur 67 analyses prospectives (30 en Europe, 24 en Amérique du Nord, 7 en Asie et 6 en Australie) [34], l'incidence annuelle de l'ACEH dans la population totale est de 83,7/100 000 habitants. Pour 100 000 habitants l'incidence variait de 112,9 en Australie, 98,1 en Amérique du Nord, 86,4 en Europe jusqu'à 52,5 en Asie. Sur ces 67 études (européenne, américaine, asiatiques et australiennes), en isolant les adultes, victimes d'ACEH de cause cardiaque, l'incidence annuelle globale était de 54,6/100 000 habitants. Celle-ci variait

également significativement en fonction de la zone géographique (54,6 en Amérique du Nord, 44,0 en Australie, 35,0 en Europe et 28,3 en Asie).

Au niveau des pays, l'Angleterre relève une incidence annuelle globale de 53 pour 100 000 habitants [35] alors que le Japon note une incidence variant de 80,7 à 90,4 pour 100 000 habitants [36]. L'étude de l'European Registry of Cardiac Arrest (EuReCA) en 2016 a permis de mettre en évidence que parmi les 27 pays européens participants, les incidences annuelles variaient de 244 cas pour 100 000 habitants en République Tchèque à 28 en Espagne [24]. La France a quant à elle une incidence annuelle d'approximativement 60 cas pour 100 000 habitants [24,37]. Les auteurs soulignent que différentes explications permettent de comprendre les variations d'incidences, notamment les différences populationnelles en termes notamment de démographie, de conditions de vie et de différences culturelles mais également les différentes compréhensions de la définition de l'ACEH [30].

1.1.4.2. Survie

Au-delà de l'incidence élevée de l'ACEH, la survie est extrêmement faible ce qui renforce l'aspect majeur de cette problématique de santé publique. Tout comme l'incidence, la survie suite à un ACEH est variable selon les zones géographiques. Cependant, cette survie, quelle que soit la zone, reste catastrophique [29]. À la sortie de l'hôpital, en Amérique du Nord, un taux de survie de 8,4% est relevé [38], à Toronto, ce taux varie de 7,6 à 9,4% [39]. Le ROC Epistry, qui regroupe 8 centres des États-Unis d'Amérique et 3 centres canadiens, met en évidence une survie qui varie 3,1% à 8,2% 30 jours après l'ACEH [40]. L'Angleterre quant à elle relève 7,9% de survie [35]. L'étude EuReCA observe un taux moyen de survie de 10,3% en Europe, cependant les taux variaient de 1,1% (pour

la Roumanie) à 30,8% (pour la Suisse) [24]. En France le taux de survie est d'environ 5% [37]. Ainsi, sauf quelques rares exceptions, les taux de survie consécutifs à un ACEH dépassent rarement les 10%. Ainsi, l'augmentation de ce taux de survie passera forcément par l'optimisation de la prise en charge de l'AC. C'est dans ce cadre que des recommandations internationales de prise en charge ont été établies.

1.2. Recommandations

1.2.1. Les sociétés qui éditent les recommandations

Au niveau mondial, l'ILCOR a été créé en 1992, c'est le comité de liaison international sur la réanimation. Ses objectifs sont de permettre la coordination des groupes de recherche sur la réanimation mise en œuvre à la suite d'un AC, de promouvoir la recherche, de partager les informations sur la formation et l'éducation à la réanimation, de répondre aux points controversés ou manquants sur la thématique de la réanimation cardiopulmonaire et de produire des écrits sur des questions spécifiques liées à cette thématique à partir d'un consensus international [41].

L'ILCOR se réunit deux fois par an pour éditer des recommandations internationales. Les premiers algorithmes de prise en charge de l'arrêt cardiaque ont été établis en 1997 [42,43]. Les premières recommandations officielles sur la réanimation cardiopulmonaire ont été publiées en 2000 [44]. Depuis ces protocoles ont été mis à jour tous les 5 ans. Depuis 2015 l'ILCOR a décidé de réaliser ces mises à jour au fil de l'eau. Dès que des recommandations sont éditées, les sociétés savantes locales proposent leurs protocoles adaptés. Cette diffusion de protocoles au niveau mondial permet une homogénéisation

des pratiques car elle est adaptée continent par continent. En France et en Europe, les protocoles suivis sont ceux édités par l'European Resuscitation Council (ERC) [45,46].

À chaque édition, plusieurs chapitres structurent les recommandations. Parmi eux, on retrouve : le sommaire avec la liste des changements par rapport aux recommandations précédentes [47,48], les parties éthiques et les conflits d'intérêts [49,50], la réanimation de base et la défibrillation (par les témoins et premiers secours non professionnels) [44,51], la réanimation cardiaque avancée (par les personnels professionnels) [52], le syndrome coronarien aigu [53], et la formation/éducation aux gestes qui sauvent [54].

Dans toutes les éditions des recommandations, les témoins et les secours non médicalisés (exemple : sapeurs-pompiers) occupent une place extrêmement importante. En effet, on sait que chaque minute qui passe sans geste de réanimation représente 7 à 10% de chances de survie en moins pour la victime [55,56]. Ainsi, les recommandations divisent la réanimation en deux parties, la réanimation cardiopulmonaire de base (RCPB) et la réanimation cardiopulmonaire spécialisée (RCPS). C'est dans cet esprit qu'a été construite la chaîne de survie.

1.2.2.La chaîne de survie

L'idée de la chaîne de survie a émergé dans les années 1960. En 1991, on trouvait à cette époque une séquence de 6 gestes : 1) reconnaissance de l'ACEH, 2) appel des secours spécialisés, 3) RCPB, 4) défibrillation, 5) intubation et 6) injection de médicaments par voie intraveineuse [57]. Plusieurs équipes se sont interrogées sur l'intérêt de tous ces maillons et sur le poids de chacun d'entre eux. En effet, l'objectif de la chaîne de survie est de sensibiliser le maximum de personne (grand public, secours non spécialisés et professionnels de santé) avec un schéma simple [58,59]. De plus, la chaîne ne doit

montrer que les étapes clés de la réanimation qui permettent d'optimiser les chances de survie des patients. Finalement c'est dans les recommandations de 2005 que la chaîne de survie apparaît telle que nous la connaissons actuellement [60] (Figure 7). Quatre maillons ont été conservés : 1) Reconnaissance de l'ACEH et appel à l'aide, 2) Prompte mise en place de la RCP, 3) Prompte défibrillation et 4) RCPS et soins post-réanimation.

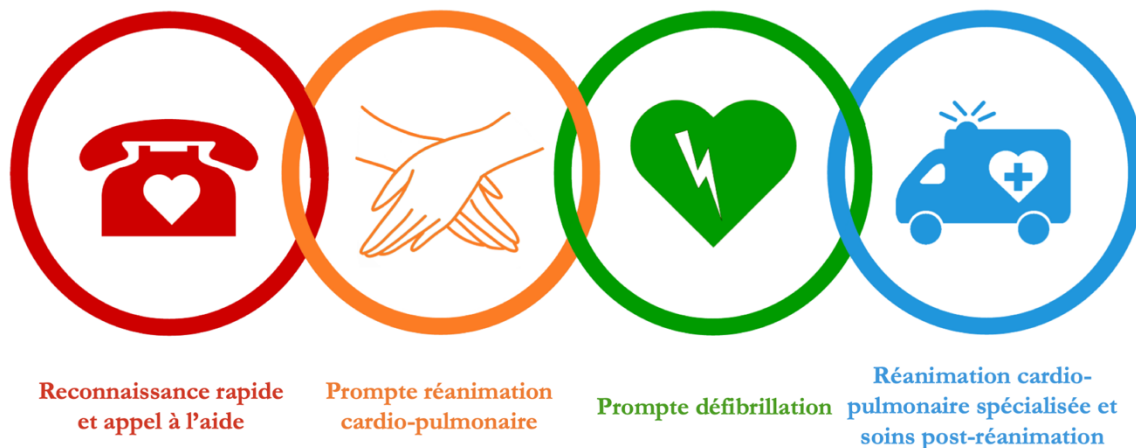


Figure 7. La chaîne de survie (source : www.registreac.org)

1.2.2.1. Reconnaissance rapide et alerte immédiate

Le premier maillon de la chaîne est sans doute le plus important [61]. C'est lui qui permet de déclencher tous les autres éléments. Plus la reconnaissance de l'ACEH et l'appel au secours seront rapides, plus le patient aura des soins rapidement et meilleures seront ses chances de survie avec un bon devenir neurologique.

Une fois l'identification réalisée (la victime s'effondre, est inconsciente et ne respire plus efficacement), les secours doivent être alertés le plus vite possible. En France le numéro d'urgences à composer est le 15, le témoin sera alors directement mis en relation avec la régulation médicale du service d'aide médicale urgente (SAMU). Le SAMU pourra alors affiner le diagnostic si besoin, aider au mieux le témoin à mettre en œuvre les premiers

gestes de réanimation et il déclenchera les services de secours (sapeurs-pompiers et Service Médical d'Urgence et de Réanimation - SMUR).

1.2.2.2. Prompte réanimation cardiopulmonaire

La réanimation cardiopulmonaire doit être mise en œuvre dans l'idéal immédiatement, sinon le plus rapidement possible. Si aucune réanimation n'est mise en place avant l'arrivée des secours, il est généralement trop tard pour pouvoir sauver la victime. En revanche, une réanimation immédiate peut doubler voire quadrupler les chances de survie de la victime [62-64]. L'objectif premier de ce maillon est de gagner un maximum de temps en produisant suffisamment de flux sanguins vers le cœur et le cerveau pour maintenir une viabilité temporaire jusqu'à l'arrivée des secours professionnels [57,61]. Le témoin a alors le choix, il peut pratiquer un massage cardiaque couplé à du bouche-à-bouche, s'il n'est pas à l'aise ou non formé, il est préférable qu'il n'initie qu'un massage [65].

1.2.2.3. Défibrillation

En France, depuis le décret n° 2007-705 du 4 mai 2007, toute personne a le droit d'utiliser un défibrillateur grand public. Depuis la publication au journal officiel du décret n° 2018-1186 du 19 décembre 2018, tous les lieux recevant du public devront être équipés de défibrillateurs automatisés. Ce défibrillateur grand public, en plus de délivrer des chocs électriques, permet au témoin d'être guidé dans la réanimation cardiopulmonaire, en effet, le défibrillateur prodigue des informations grâce à des messages vocaux.

La défibrillation ne peut se réaliser que sur les patients qui présentent un rythme choquable. On sait que près de 75% des victimes ont un rythme choquable au moment de l'ACEH [66,67]. Cependant, ce rythme se transforme en asystolie très rapidement [68].

C'est pourquoi, si tous les patients recevaient une défibrillation à 3 à 5 minutes de leur ACEH, les taux de survie pourraient être de 50 à 70% [65]. L'enjeu est donc très important, les témoins, s'ils en ont la possibilité doivent agir très rapidement et poser un défibrillateur sur le patient. Le défibrillateur, même s'il ne choque pas, délivre des instructions de réanimation pour aider le témoin.

1.2.2.4. Soins spécialisés

Les procédures du 2^{ème} et du 3^{ème} maillon de la chaîne de survie doivent perdurer jusqu'au quatrième, l'arrivée des secours médicalisés. Les équipes médicalisées prodigueront des gestes plus spécialisés en suivant leurs propres algorithmes de prise en charge basés sur ceux définis par l'ILCOR. Selon le système implémenté dans le pays, le patient recevra des thérapeutiques directement sur place ou alors il sera directement emmené à l'hôpital pour recevoir les thérapeutiques adéquates.

1.3. Les systèmes d'urgence

Quel que soit le modèle de prise en charge du pays, les fonctions principales des systèmes d'urgences sont : d'accéder à un service d'urgence, d'obtenir des soins au sein de la communauté, recevoir des soins pendant le transport ou encore de recevoir des soins à l'entrée de l'hôpital avant d'être orienté [69]. Les urgences se sont énormément développées durant les trois dernières décennies. On peut noter deux points en particulier : la facilité d'accès aux soins urgents pour le grand public et le rôle du médecin urgentiste [70]. En effet, avec l'augmentation constante des besoins de santé de la population, les urgences sont maintenant de réelles portes d'entrée de l'hôpital et pour certains patients, elles sont même le premier point de contact vers l'accès aux soins. Les médecins urgentistes, historiquement, étaient uniquement orientés vers les soins de

traumatologie. Aujourd'hui, le rôle du médecin urgentiste dépasse cette spécialité. Il prodigue toujours des soins en traumatologie mais également dans toutes les autres spécialités médicales (en particulier l'anesthésie réanimation). Ils peuvent exercer en milieu hospitalier ou en extrahospitalier [71,72]. Les soins prodigués en milieu extrahospitalier dépendent du système implémenté dans le pays. On distingue deux systèmes de prise en charge extrahospitaliers, le modèle « scoop and run » (ou modèle anglo-américain) et le modèle « stay and play » (ou modèle franco-allemand).

1.3.1. Les modèles de prise en charge

La distinction entre les deux modèles de prise en charge préhospitalière a été définie dans les années 1970. Depuis, les modèles évoluent et chaque pays s'est approprié un modèle et l'a adapté à son propre environnement.

1.3.1.1. Le modèle anglo-américain

Le modèle anglo-américain est basé sur une philosophie « scoop and run », l'objectif est d'amener le patient le plus vite possible à l'hôpital en faisant le minimum d'intervention préhospitalière [73]. Le centre de régulation qui reçoit les appels des témoins n'est pas médicalisé. En préhospitalier, dans ce modèle, ce sont les « paramedics » et des « Emergency Medical Technicians » (EMT) qui se déplacent. Ces personnels appliquent des protocoles qui sont généralement définis par des médecins urgentistes. Les paramedics et EMT sont formés et peuvent réaliser des gestes pour stabiliser les patients sur place. Notamment ils sont formés à l'intubation et à la pose de voie intraveineuse [74]. Les pays qui appliquent ce modèle sont notamment les États-Unis, le Canada, la Nouvelle-Zélande ou l'Australie [75-79].

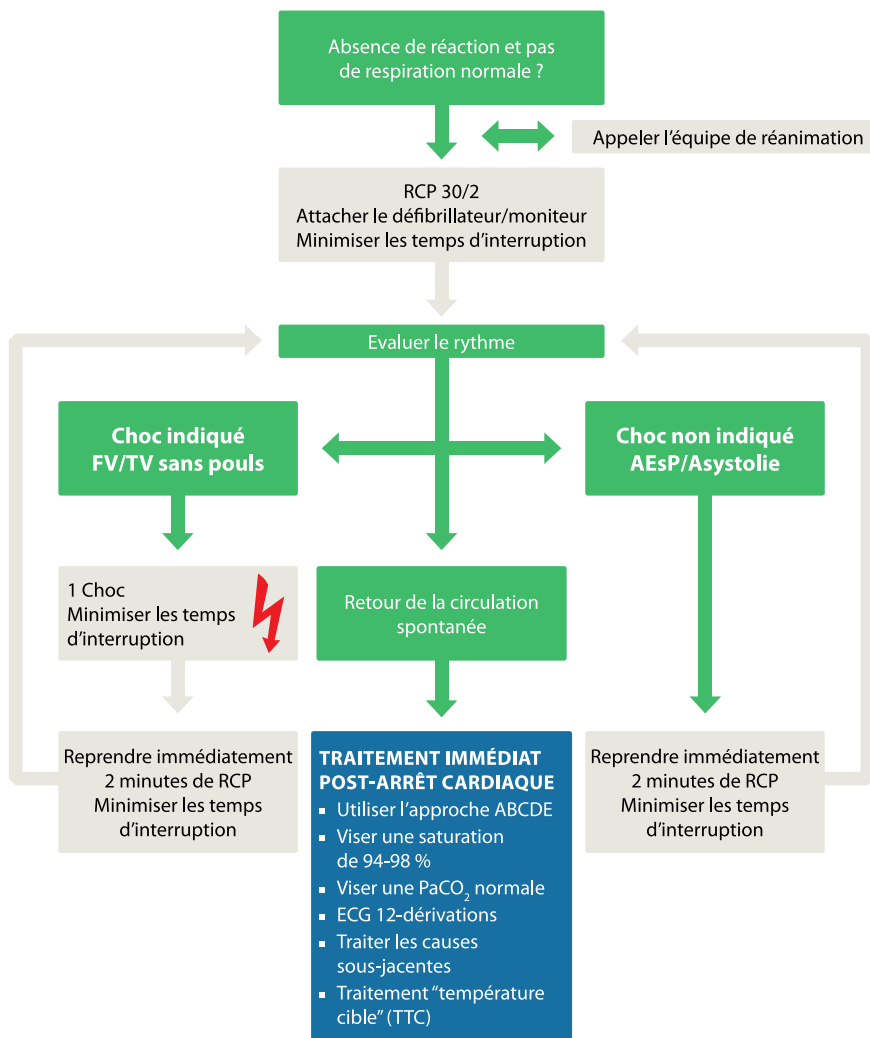
1.3.1.2. Le système franco-allemand

Le modèle franco-allemand est quant à lui basé sur la philosophie « stay and play », c'est-à-dire que l'objectif est de faire venir l'hôpital au patient à l'inverse modèle anglo-américain. Comme dans le modèle précédent, un numéro téléphonique est disponible pour signaler toutes urgences, le numéro européen est le 112, le français est le 15. Une fois l'appel reçu au centre de réception et de régulation des appels (CRRRA), un assistant de régulation médicale (ARM) prend l'appel en charge et oriente la personne [80]. Si l'appel relève d'une urgence médicale, un médecin urgentiste prendra l'appel en charge. Le personnel soignant se déplace, des médecins et infirmiers qui auront pour mission de stabiliser le patient sur le lieu de l'incident. Ils disposent de matériel médical de pointe qu'ils transportent avec eux. Le médecin urgentiste a de grandes responsabilités en extrahospitalier et peut notamment déclarer le décès du patient. Les patients transportés peuvent être déplacés par transport terrestre ou aérien et sont directement envoyés dans des services hospitaliers, parfois même sans passer par le service des urgences [81]. Ce système est appliqué en France, Belgique, Allemagne, Grèce ou encore en Autriche [82–86].

En France, le système préhospitalier mis en place a quelques particularités. En effet, le modèle français a évolué et notre système est en quelque sorte une version hybride du système anglo-américain et franco-allemand. Après avoir appelé le CRRRA, en composant le numéro d'urgence, c'est dans un premier temps les sapeurs-pompiers qui sont envoyés. Grâce à un maillage du territoire fin, les sapeurs-pompiers arrivent rapidement sur les lieux d'intervention et réalisent une réanimation cardiopulmonaire non spécialisée. Ensuite, les SMUR arrivent sur les lieux pour stabiliser le patient avant de le transporter par voie terrestre ou aérienne.

1.4. La réanimation cardiopulmonaire spécialisée

Dans le système de prise en charge français, c'est le SMUR qui réalise la réanimation cardiopulmonaire spécialisée en milieu extrahospitalier. Les équipes suivent donc les recommandations établies par l'ERC. En ce qui concerne les recommandations chez l'adulte hors circonstances particulières, c'est la partie « Adult Advanced Life Support » qui guide les pratiques [14]. Elle enseigne la durée de réanimation à mettre en œuvre, les gestes de base de la réanimation, les différents algorithmes à appliquer, les dispositifs médicaux à utiliser (ventilation et injection) et finalement les médicaments de l'arrêt cardiaque. Un schéma global de la réanimation est disponible dans les recommandations (Figure 8).



<p>DURANT LA RCP</p> <ul style="list-style-type: none"> Assurer des compressions thoraciques de haute qualité Minimiser les temps d'interruption des compressions thoraciques Donner de l'oxygène Utiliser la capnographie Compressions thoraciques en continu quand les voies aériennes sont sécurisées Accès vasculaire (intraveineux ou intraosseux) Donner de l'adrénaline toutes les 3-5 minutes Administrer l'amiodarone après 3 chocs 	<p>TRAITER LES CAUSES RÉVERSIBLES</p> <table border="0"> <tr> <td>Hypoxie</td> <td>Thrombose - coronaire ou pulmonaire</td> </tr> <tr> <td>Hypovolémie</td> <td>Pneumothorax sous Tension</td> </tr> <tr> <td>Hypo-/hyperkaliémie/troubles métaboliques</td> <td>Tamponnade cardiaque</td> </tr> <tr> <td>Hypo-/hyperthermie</td> <td>Toxiques</td> </tr> </table>	Hypoxie	Thrombose - coronaire ou pulmonaire	Hypovolémie	Pneumothorax sous Tension	Hypo-/hyperkaliémie/troubles métaboliques	Tamponnade cardiaque	Hypo-/hyperthermie	Toxiques
Hypoxie	Thrombose - coronaire ou pulmonaire								
Hypovolémie	Pneumothorax sous Tension								
Hypo-/hyperkaliémie/troubles métaboliques	Tamponnade cardiaque								
Hypo-/hyperthermie	Toxiques								
<p>CONSIDÉRER</p> <ul style="list-style-type: none"> L'échographie Les compressions thoraciques mécaniques pour faciliter le transport ou le traitement Angiographie coronaire et intervention coronaire percutanée Réanimation cardio-pulmonaire extracorporelle 									



Figure 8. Schéma global de la réanimation cardiaque avancée

1.4.1.La durée de la réanimation

La section 11 des recommandations de 2015 présente les règles qui définissent les cas d'arrêt ou de non-réanimation, les « termination of resuscitation rules ». Ainsi, le médecin qui intervient lors d'un ACEH peut décider, sous certaines conditions de ne pas initier de manœuvres de réanimation. C'est le cas si l'équipe soignante est dans des conditions d'insécurité, si le patient présente des signes évidents d'incompatibilité avec la vie ou encore si le patient avait évoqué des directives anticipées d'abstention de réanimation. Dans ces cas, le cadre éthique permet aux équipes de ne pas entreprendre de réanimation. Lorsqu'une réanimation est entreprise, on admet dans la pratique courante qu'elle doit durer environ 30 minutes. Cependant d'après les recommandations, le médecin urgentiste peut décider d'interrompre la réanimation selon son appréciation. Il semble juste d'interrompre la réanimation après 20 minutes si le patient reste en asystolie [87]. En revanche, tant que le patient présente un rythme choquable ou une cause réversible, la réanimation peut continuer.

1.4.2.Les premiers gestes à réaliser

Le massage cardiaque externe est le premier geste à réaliser. Le massage cardiaque doit être délivré à un rythme de 100 à 120 compressions par minutes. Toutes les 30 compressions, 2 insufflations doivent être prodiguées pour ventiler le patient. Sans interrompre le massage, une personne est alors missionnée pour poser les électrodes qui vont permettre d'enregistrer un tracé d'ECG. Cette manipulation est essentielle, car les algorithmes de prise en charge diffèrent selon le caractère choquable ou non du rythme constaté. On note que le rythme le plus fréquemment retrouvé à l'arrivée des équipes de réanimation spécialisées (SMUR) lors d'un ACEH est un rythme non choquable

(majoritairement une asystolie). Dans seulement 20% des cas un rythme choquable est constaté [37,88]. Ensuite en minimisant les interruptions du massage cardiopulmonaire, le praticien posera des voies d'injection.

1.4.3.L'algorithme de prise en charge chez les rythmes choquables

Dès que le rythme du patient est identifié, il est nécessaire d'agir rapidement. En effet, on sait que le rythme choquable ne perdure pas très longtemps, il se transforme en asystolie rapidement. De plus, le rythme choquable est d'un pronostic nettement plus favorable que le rythme non choquable.

Ainsi, un premier choc de 150 joules au moins peut être délivré (onde biphasique). L'objectif est d'agir le plus rapidement possible, idéalement il faut que le délai entre l'arrêt du massage cardiaque et la défibrillation ne dure pas plus de 5 secondes. Après le choc, le massage peut être réentrepris immédiatement sans même évaluer le pouls du patient. En effet, il est extrêmement rare de récupérer un pouls directement après le choc, il peut y avoir un délai d'environ 2 minutes. Ainsi, après 2 minutes, si le choc a été un succès, les soins post-réanimation peuvent être entrepris. Si le patient n'a pas repris un rythme cardiaque normal, le massage doit reprendre immédiatement après la défibrillation et être interrompu toutes les 30 compressions par deux insufflations. Après deux minutes de massage, une pause est entreprise pour palper le pouls. Pendant les deux minutes de massage, l'équipe doit essayer de poser une voie d'injection et intuber le patient. Si le rythme est toujours choquable, un deuxième choc, idéalement plus puissant (de 150 à 360 J) doit être délivré. Encore une fois, en fonction du succès ou de l'échec du choc, on applique de nouveau le même algorithme. Si le rythme est toujours choquable, un

troisième choc (de 150 à 360 J) doit être délivré. Encore une fois, en fonction du succès ou de l'échec du choc, le massage peut reprendre immédiatement et si le rythme est encore choquable 2 min après, des médicaments peuvent être injectés. On utilisera de l'adrénaline ou de l'amiodarone en suivant les recommandations de l'algorithme de l'ERC (Figure 9).

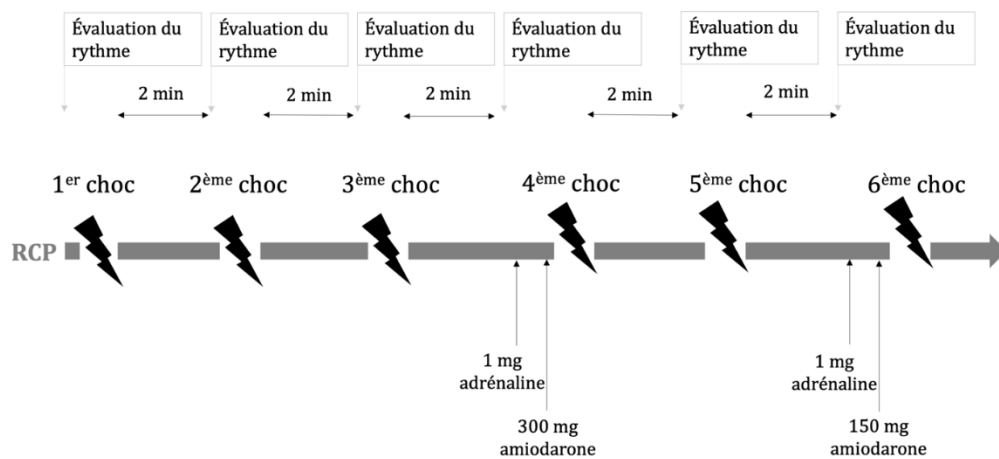


Figure 9. Algorithme de prise en charge des rythmes choquables

Si le rythme choquable persiste, les causes réversibles d'ACEH doivent être envisagées. Ces causes réversibles peuvent être des facteurs aggravants pour le patient. On les identifie grâce à la règle des 4 T et des 4H.

Les quatre T sont :

- 1) Tension (pneumothorax),
- 2) Tamponnade cardiaque,
- 3) Thrombose (exemple : embolie pulmonaire)
- 4) Toxiques ou substances thérapeutiques prises dans des conditions d'overdose.

Les quatre H sont :

- 1) Hypoxie,

- 2) Hypovolémie,
- 3) Hypo-hyperthermie
- 4) Hypo-hyperkaliémie.

Lorsqu'une de ces causes est détectée, la prise en charge du patient sort de l'algorithme de prise en charge de l'ACEH classique. Des algorithmes spécifiques doivent alors être appliqués.

1.4.4.L'algorithme de prise en charge chez les rythmes non choquables

L'algorithme de prise en charge pour les rythmes non choquables est plus simple. En effet, il s'agit de réaliser des cycles de RCP de 3 à 5 min et d'injecter 1 mg d'adrénaline entre chaque cycle. Le rythme du patient doit être évalué toutes les 2 minutes pour réévaluer l'algorithme à appliquer. Si une reprise d'activité circulatoire spontanée (RACS) est obtenue, les soins post-réanimation peuvent démarrer. Si un rythme choquable est obtenu, l'algorithme de prise en charge à appliquer change (Figure 10).

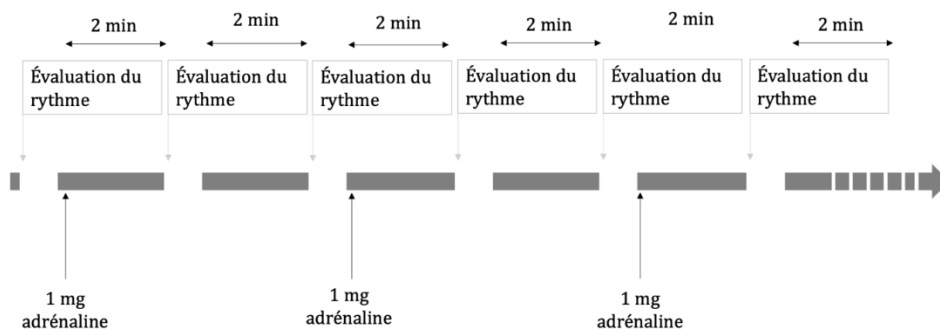


Figure 10. Algorithme des rythmes non choquables

L'algorithme de prise en charge, que ce soit pour les rythmes choquables ou non choquables doit inclure une pose de voie de ventilation et d'injection le plus rapidement possible. Les tentatives de poses doivent être réalisées durant le premier cycle de RCP initié.

1.4.5. Les voies de ventilations

Trois techniques peuvent être utilisées pour prodiguer un apport en oxygène au patient : poser un masque facial, utiliser un dispositif supraglottique ou réaliser une intubation orotrachéale. Ensuite, plusieurs mécanismes de ventilation pourront être envisagés.

Généralement, dès l'arrivée des secours médicalisés, c'est le ballon auto remplisseur à valve unidirectionnelle (BAVU) sur un masque qui est utilisé. Il permet de ventiler rapidement le patient et d'optimiser les chances d'une RACS rapide [89]. Le BAVU ventile le patient avec de l'air ambiant chargé en oxygène à 21 %. Cependant, si l'intubation est possible et qu'elle peut être réalisée dans des délais acceptables, alors elle doit être mise en place le plus rapidement possible. Elle semble être la méthode optimale de ventilation [89]. Les dispositifs supraglottiques (masques laryngés) sont des alternatives à l'intubation. Leurs implémentations sont rapides et permettent un contrôle efficace de la ventilation.

Les recommandations de 2015 suggèrent d'adapter la ventilation au patient et à la personne qui va pratiquer le geste. Une personne peu expérimentée pourra alors se tourner vers le masque ou un dispositif supraglottique, une personne expérimentée se tournera vers une intubation orotrachéale [14].

1.4.6. Les voies d'injection

De la même façon que la ventilation, il est primordial de poser une voie d'abord rapidement pour pouvoir injecter des médicaments et suivre les protocoles recommandés. Au cours du temps, 5 voies d'abord différentes ont été proposées. La voie intracardiaque, la voie veineuse centrale, la voie endotrachéale, la voie veineuse périphérique et la voie intraosseuse.

La voie intracardiaque était utilisée et recommandée à partir des années 1950 dans la prise en charge de l'ACEH [90]. Son utilisation a été discutée dans les années 1975 pour finalement ne plus être recommandée. Depuis les recommandations de 2000, son utilisation n'est même plus évoquée.

En 2015 et depuis 2010, la voie endotrachéale n'est plus recommandée. En effet, les concentrations de médicaments dans la circulation sanguine ne pouvaient pas être anticipées, les conséquences pouvaient être une hypotension ou une baisse de la pression de perfusion coronaire [14].

La position des recommandations entre 2000 et 2015 concernant la voie veineuse centrale a très peu changé. En effet, il est admis que les pics de concentration des médicaments et le délai de mise à disposition des drogues dans la circulation générale sont plus rapides quand l'injection se fait par voie veineuse centrale. Cependant, il est rappelé que la pose d'une voie centrale requière de l'expérience et qu'elle engendre beaucoup de complications. Depuis les années 2000, les recommandations préconisent de privilégier la voie veineuse périphérique, cette voie est reconnue comme étant efficace avec une pose à la fois rapide et sûre.

Un changement dans les voies d'injection est apparu en 2005, avec l'introduction de la voie intraosseuse. Depuis 2010, la voie intraosseuse est jugée efficace chez l'adulte. Elle peut d'ailleurs être utilisée en première intention si la voie veineuse semble difficile. Récemment plusieurs équipes étudient même l'éventualité d'une supériorité de la voie intraosseuse à la voie veineuse périphérique [91–93].

Pour résumer, aujourd'hui la voie veineuse périphérique et suivant les circonstances la voie intraosseuse sont les voies recommandées en priorité. La voie veineuse centrale reste une alternative possible. Le bon choix de la voie d'injection est crucial, car les drogues de l'ACEH sont essentielles pour optimiser les chances de survie des patients. Il est important de pouvoir les injecter le plus rapidement possible et que leur mise à disposition dans la circulation sanguine soit rapide.

1.5. Les médicaments de l'ACEH

Il existe 3 catégories de drogues utilisées pendant la prise en charge de l'ACEH : les vasopresseurs, les antiarythmiques et les autres thérapeutiques et perfusions. Au fil des années, les médicaments qui composent ces catégories ont évolué.

1.5.1. Les vasopresseurs

Il a été montré que la pression de perfusion coronaire durant une réanimation cardiopulmonaire était un bon indicateur de survie [94]. Une pression de perfusion coronaire d'au moins 15 mmHg semble nécessaire pour obtenir une RACS [95]. L'objectif de l'utilisation des vasopresseurs dans la prise en charge de l'ACEH est donc de vasoconstricter les coronaires pour obtenir une pression de perfusion plus élevée et maximiser les chances d'obtenir une RACS.

1.5.1.1. Adrénaline

Actuellement, l'adrénaline est le seul vasopresseur recommandé par les sociétés savantes. Son mécanisme d'action sera détaillé dans la section suivante. Son utilisation au sein de la stratégie médicamenteuse recommandée actuellement est décrite dans la Figure 11.

1.5.1.2. Vasopressine

La vasopressine est un médicament qui était auparavant utilisé dans la prise en charge de l'ACEH, elle n'est actuellement plus recommandée. Cependant elle reste encore fréquemment évoquée lors des débats sur la thématique. La vasopressine est une hormone peptidique antidiurétique (naturellement synthétisée au niveau de l'hypothalamus). Elle stimule les récepteurs vasopressine 1a (V1a) et 1b (V1b) et 2 (V2) couplés à des protéines G [96]. Les récepteurs V1a se localisent dans le cœur, les cellules des muscles lisses vasculaires, le myomètre, le système nerveux central et le foie. Les récepteurs V1b se retrouvent principalement dans l'hypophyse. Finalement, les récepteurs V2 s'expriment dans le système cardiovasculaire et rénal, même si l'effet au niveau cardiaque de la stimulation V2 semble mineure voir non détectable [96].

La stimulation du récepteur V1a entraîne une cascade de réactions dont résultera une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium. Celle-ci induit une vasoconstriction, notamment au niveau des coronaires et donc elle augmente la pression de perfusion coronarienne [97].

L'intérêt de la vasopressine dans la prise en charge de l'ACEH est son fort pouvoir de vasoconstriction sans stimuler le récepteur bêta adrénergique (ce dernier récepteur entraîne une forte demande en oxygène et instabilité électrique, grâce à la vasopressine, cet effet n'est pas retrouvé). Cependant, aucune étude n'a permis de montrer que la

vasopressine entraînait une meilleure survie ou un meilleur devenir neurologique que l'adrénaline [98-100].

Pour résumer, au niveau des vasopresseurs, actuellement il est recommandé d'injecter de l'adrénaline par bolus de 1 mg, toutes les 3 à 5 minutes pour les rythmes non choquables et après le troisième choc pour les rythmes non choquables. La vasopressine n'est plus recommandée, elle n'a pas montré d'effet bénéfique par rapport à l'adrénaline.

1.5.2. Les antiarythmiques

Les antiarythmiques permettent de modifier les propriétés électrophysiologiques du tissu cardiaque. Ils agissent sur la cinétique transmembranaire en jouant sur la concentration ionique en sodium et/ou potassium intra et extracellulaire. Ainsi, la différence de potentiel induite permettra une stabilisation membranaire. Ils sont utilisés pour les rythmes choquables qui présentent une anarchie de l'activité électrique myocardique. Quatre classes d'antiarythmiques ont été décrites par Vaughan-Williams [101], elles diffèrent selon le canal ou l'action que la substance inhibe.

1.5.2.1. Amiodarone

L'amiodarone est un anti arythmique de classe 3, c'est-à-dire qu'il agit en inhibant le canal potassique sortant durant la phase 3 du potentiel d'action des cellules cardiaques. Ainsi, il permet d'augmenter la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaire des cellules cardiaques (état de polarisation de la cellule qui est alors incapable d'émettre un signal électrique) [102]. Il agit également sur le nœud sinusal en diminuant le rythme des impulsions [103] et il déprime la conduction au niveau du nœud atrio-ventriculaire [102]. La conduction intraventriculaire et du faisceau de Purkinje est allongée également. Au niveau de l'ECG, il y a donc un allongement du segment QT (possiblement de l'onde u

également) [104]. Son utilisation dans les cas d'ACEH présentant un rythme choquable permet donc de stabiliser la membrane myocardique et de prévenir les récurrences d'arythmies. Cependant, l'amiodarone peut exceptionnellement entraîner des torsades de pointes.

1.5.2.2. Lidocaïne

La lidocaïne est un anti arythmique de classe Ib, il agit faiblement sur la phase 0 du potentiel d'action des cellules cardiaques. Son action est due à l'inhibition des canaux sodiques (empêche l'ouverture des canaux et l'entrée du sodium dans la cellule), il empêche la dépolarisation brusque de la membrane cellulaire. Il prévient et réduit les arythmies ventriculaires. Cependant, certaines études suggèrent que la lidocaïne est moins efficace que l'amiodarone [105,106].

1.5.2.3. Sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium ne fait pas partie des classes d'antiarythmiques définies par Vaughan-Williams. Il est pourtant reconnu comme un antiarythmique utilisé surtout lors de torsades de pointe. Il a un impact sur la force contractile myocardique en agissant sur la transmission neuromusculaire [107].

En résumé, actuellement, les recommandations encouragent dans le cas d'un rythme choquable, l'utilisation d'amiodarone, 300 mg après 3 chocs inefficaces et 150 mg après 5 chocs inefficaces. Si l'amiodarone n'est pas disponible, la lidocaïne peut être utilisée (100 mg pour la première injection et 50 pour la deuxième). Le sulfate de magnésium est recommandé pour les causes réversibles de l'ACEH, à savoir les torsades de pointes, l'hypomagnésimie ou les intoxications aux digitaliques (Figure 11). Une injection de 2 g

(ou 4 mL à 8 mmol) de sulfate de magnésium à 50% peut être réalisée et répétée après 10 à 15 minutes.

1.5.3. Autres thérapeutiques et perfusions

1.5.3.1. Alcalinisant

L'ACEH mène très souvent à une acidose tissulaire. En effet, l'hypoxie tissulaire (conséquence d'une mauvaise oxygénation) entraîne un métabolisme anaérobie avec accumulation d'acide lactique. Cette acidose entraîne de sévères dommages tissulaires. L'injection du bicarbonate de sodium permettrait d'agir pour restaurer un pH cellulaire neutre. Cependant, l'injection de bicarbonate n'a pas montré d'impact sur la survie [108,109]. Ils ne sont donc pas utilisés en routine, mais dans certains cas, ils permettent de traiter les causes réversibles de l'ACEH dans les cas de :

- l'hyperkaliémie
- l'acidose métabolique
- l'intoxication aux antidépresseurs tricycliques ou aux barbituriques [110].

1.5.3.2. Fibrinolytiques

Les médicaments fibrinolytiques ont pour objectif de détruire les caillots sanguins vasculaires. Dans près de 70% des cas, l'ACEH est causé par un caillot (embolie pulmonaire ou infarctus du myocarde) [111,112]. Ce médicament aurait donc pour objectif de permettre au sang de circuler dans les veines et de le fluidifier. Cependant, des études ont montré que l'utilisation des fibrinolytiques ne permettait pas d'augmenter la survie par rapport à un placebo [113]. Les fibrinolytiques sont donc recommandés dans

l'ACEH uniquement si la cause de l'AC est une embolie pulmonaire aiguë (suspectée ou certaine).

1.5.3.3. Solutés de remplissage

Les solutés de remplissage ont pour objectif de contrer une hypovolémie. En effet, laisser le cœur battre sans éjecter de liquide serait extrêmement délétère. Il est recommandé d'utiliser une solution de cristaalloïdes, une solution d'Hartmann ou une solution de chlorure de sodium 0,9 %. Il faut absolument éviter d'utiliser du glucose qui pourra être redistribué dans l'espace intravasculaire et provoquera une hyperglycémie. À terme, le glucose aggravera le devenir neurologique [114].

Pour résumer, actuellement, les « autres thérapeutiques et perfusions » ne sont recommandées que dans des cas précis. Les fibrinolytiques ne sont recommandés que pour l'embolie pulmonaire (avérée ou suspectée). Du calcium, 10 mL de chlorure de calcium 10 % peuvent être administrés dans le cas d'un rythme sans pouls causé par : une hypokaliémie, une hypocalcémie ou une overdose aux bloqueurs de canaux calciques (médicaments contre l'hypertension artérielle, les douleurs thoraciques ou l'arythmie).

Dans le cas d'une hypovolémie, une solution de cristaalloïde peut être injectée. Finalement, dans le cas d'une hyperkaliémie, d'une acidose métabolique ou d'une overdose aux tricycliques, 50 mL de bicarbonate de sodium à 8,4 % peuvent être administrés. Cette injection peut être répétée après une analyse acide/base (Figure 11).

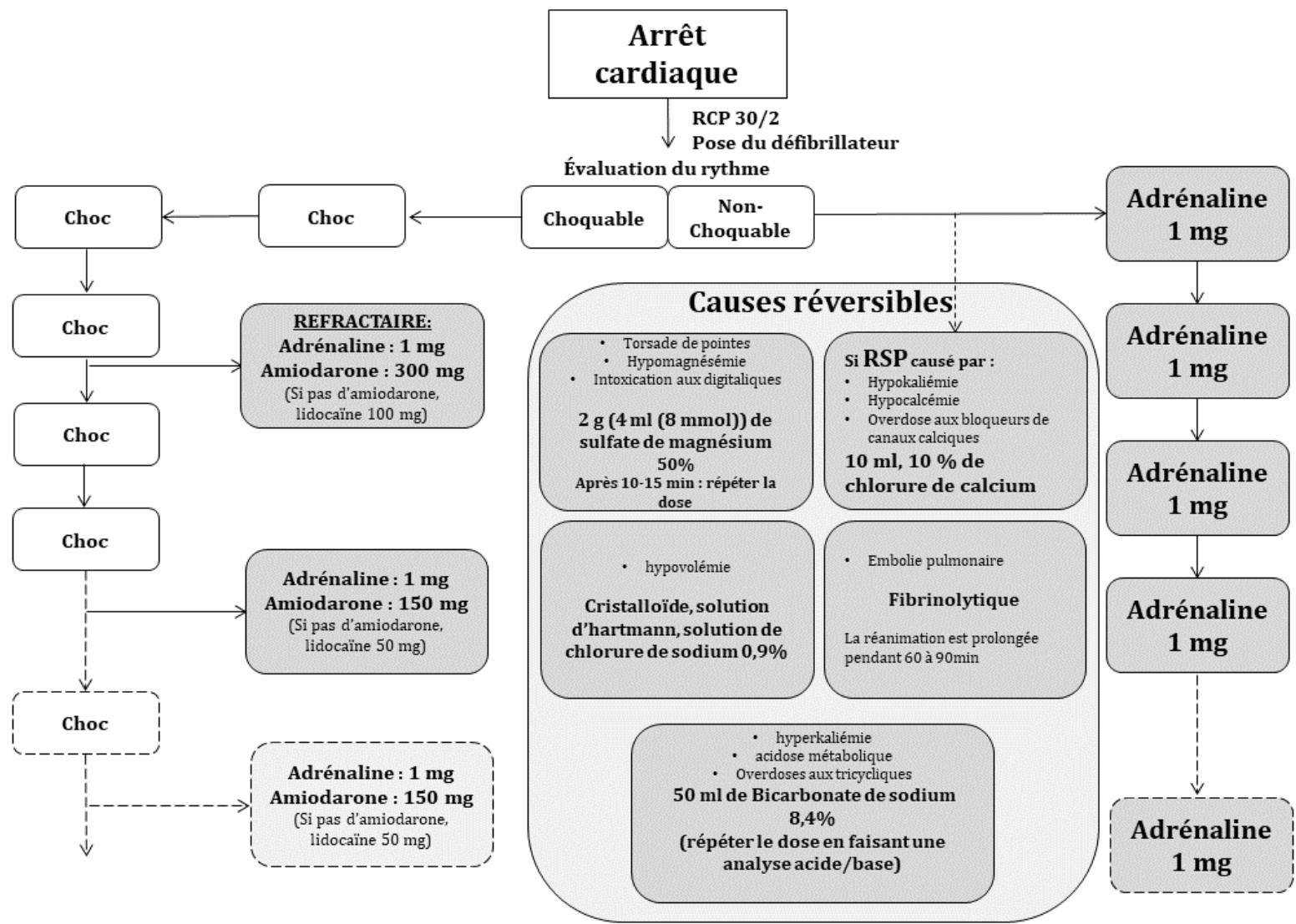


Figure 11. Les stratégies médicamenteuses dans la prise en charge de l'ACEH

Les stratégies médicamenteuses dans la prise en charge de l'ACEH sont diverses et sont très dépendantes du patient. Cependant, l'adrénaline est le médicament qui est présent, quel que soit l'algorithme adopté pour le patient. C'est la drogue phare de l'ACEH. Ce médicament est utilisé depuis plus d'un siècle et depuis le début, tout en ce qui le concerne fait débat. Pourtant, il a toujours été recommandé.

1.6. L'adrénaline

1.6.1. Origine

C'est en 1894 que les premiers questionnements sur l'adrénaline démarrent. George Oliver et Edward Schafer affirment avoir produit une substance à partir de la glande surrénale qui aurait des effets sur le cœur, les vaisseaux sanguins et les muscles squelettiques.

Après une série de recherche, c'est le chercheur américain John J. Abel qui, en 1897, pense avoir isolé le principe actif en utilisant des glandes surrénales de mouton. Il publie une formule chimique pour le composé et appelle cette substance « epinephrine ». Cependant, son composé n'était pas totalement pur et a été grandement critiqué par le chercheur japonais Jokichi Takamine [115]. Ce dernier, en 1900, pense également avoir extrait le principe actif de la glande surrénale et affirme que celui-ci est sous sa forme cristalline pure. Il publie alors le résultat de ses recherches en 1902 [116]. Il accompagne sa découverte de la formule chimique (différente de celle de l'epinephrine) et nomme le composé « adrénaline ». Takamine obtient le brevet pour l'adrénaline et le laboratoire « Park, Davis & Compagny » l'a commercialisé sous cette même nomination. C'est finalement le chimiste Thomas Aldrich de « Park, Davis & Compagny » qui, en utilisant une méthode différente de Takamine, isole la substance cristalline des glandes surrénales. Il

estime que sa substance est identique à l'adrénaline de Takamine, cependant sa formule est légèrement différente de celle de Takamine. À partir de toutes ces recherches, il a été admis que la bonne formule était celle d'Aldrich, qu'Abel avait isolé un dérivé mono benzoyl de l'hormone et non le principe actif et que Takamine a isolé l'hormone, mais qui était en fait un mélange de deux substances [115].

Ainsi, on peut appeler cette substance adrénaline qui, d'après son origine latine, signifie « près du rein » ou épinéphrine, qui signifie « au-dessus du rein » d'après son origine grecque. Elle est naturellement sécrétée par les glandes surrénales en cas de stress ou d'activité physique notamment. C'est l'une des trois catécholamines endogènes retrouvées dans l'organisme (les autres étant la dopamine et la noradrénaline).

La structure chimique des catécholamines repose sur :

- Un noyau catéchol : 1,2 — dihydroxybenzène, il s'agit donc de 2 groupements hydroxyles (OH) en position 1 et 2 sur un noyau benzénique (C₆H₆)[117]
- Sur lequel vient se brancher une monoamine substituée ou non en position 4 (Figure 12).

La formule brute de l'adrénaline est donc (C₉H₁₃NO₃), son nom UICPA est : 4 — (1-hydroxy-2 — [méthylamino] éthyl) benzène-1, 2-diol et sa structure chimique est représentée sur la Figure 12.

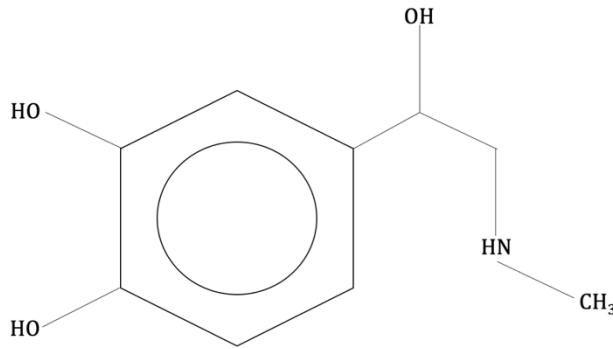


Figure 12. Structure chimique de l'adrénaline

1.6.2. Biosynthèse de l'adrénaline

Dans le métabolisme, l'adrénaline est créée à partir de phénomènes naturels. Elle est le résultat de plusieurs étapes de biosynthèse :

1. Une fois que la tyrosine a passé la barrière hématoencéphalique, elle se transforme en dihydroxy-3-4 phénylalanine (DOPA) par la tyrosine hydroxylase, au niveau des neurones catécholaminergiques dans le cytosol. La phénylalanine peut aussi, de manière minoritaire intervenir.
2. La DOPA est ensuite transformée en Dopamine par la DOPA décarboxylase dans le cytosol.
3. La dopamine est ensuite transformée en noradrénaline dans les vésicules d'exocytose¹ par la dopamine- β -hydroxylase [118].
4. Pour finir, la noradrénaline se transforme en adrénaline dans les cellules chromaffines de la médullosurrénale par la phényléthanolamine-N-méthyltransférase [119].

¹ Vésicule, qui, par fusion avec la membrane plasmique, évacue les produits de synthèse de la cellule vers l'extérieur

C'est la première étape qui est limitante, c'est elle qui conditionne la formation d'adrénaline. L'étape 3 entraîne un rétrocontrôle négatif par les concentrations intracytoplasmiques de noradrénaline. Dans le cas de la prise en charge de l'ACEH, l'adrénaline injectée est créée de manière synthétique et chimique. Elle est directement injectée dans la circulation sanguine. Cette injection entraîne plusieurs effets.

1.6.3.Effets de l'adrénaline

L'adrénaline a une action directe, c'est-à-dire qu'elle provoque des réponses cellulaires dès qu'elle stimule le récepteur membranaire de la cellule cible. Elle a un effet majeur lorsqu'elle se lie aux récepteurs α_1 , β_1 et β_2 adrénergiques. Les récepteurs α_1 adrénergiques sont post synaptiques et sont localisés au niveau de la paroi des vaisseaux artériels et veineux. Les récepteurs β_1 -adrénergiques se situent au niveau de la surface des cardiomyocytes, des cellules cardionectrices et du tissu nodal. Les récepteurs β_2 -adrénergiques se situent au niveau des bronches, du système musculaire vasculaire, des cellules musculaires bronchiques et utérines et au niveau des cellules hépatiques [120].

L'effet de l'adrénaline est systémique, il touche donc plusieurs organes. Il affecte notamment : le cœur, les vaisseaux, le système respiratoire, le système métabolique, le système gastro-intestinal et le système génito-urinaire (Figure 13).

1.6.3.1. Effets sur le cœur

C'est principalement l'effet β_1 qui se manifeste au niveau du cœur et il implique :

- Un effet chronotrope : le rythme cardiaque est augmenté par un raccourcissement de la systole, la dépolarisation du tissu nodal est accélérée [120].
- Un effet inotrope positif : augmentation de la force de contraction des cellules myocardique [120].

- Un effet dromotrope positif : la conduction s'accélère, c'est-à-dire qu'il y a une augmentation de la vitesse de la conductibilité de l'influx nerveux dans la fibre du muscle cardiaque [120].
- Un effet bathmotrope : l'excitabilité des cellules du muscle cardiaque augmente [121].

L'effet α a également un effet vasoconstricteur mineur sur le cœur.

1.6.3.2. Effets sur les vaisseaux

Au niveau des vaisseaux, deux effets s'opposent, celui induit par la stimulation du récepteur α_1 qui entraîne une vasoconstriction et l'autre, induit par les récepteurs β_2 qui entraîne une vasodilatation. L'effet engendré dépend principalement de la dose. À de très faibles doses ($<0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), c'est l'effet vasodilatateur (donc β_2) qui prédomine et à de fortes doses ($>0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) c'est la vasoconstriction qui prend le dessus (l'effet α_1) [122]. Dans la prise en charge de l'ACEH, des bolus de 1 mg sont injectés. On peut estimer, pour un patient de 80 kg, avec un bolus d'adrénaline injecté toutes les 4 minutes, avoir une dose injectée est de $0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. C'est donc un effet vasoconstricteur qui est noté dans le cas de l'ACEH.

1.6.3.3. Effet sur le système pulmonaire

La stimulation du récepteur β_2 entraîne une bronchorelaxation. C'est notamment l'effet qui est recherché lorsque de l'adrénaline est injectée en cas de crise d'asthme.

1.6.3.4. Effets métaboliques

La stimulation des récepteurs β_2 entraîne une augmentation de la sécrétion du glucagon, le glucose périphérique est moins absorbé et la glycogénolyse se retrouve stimulée [122]. De plus le stress cellulaire entraîne une hyperglycémie [123].

1.6.3.5. Effets délétères

Tous ces effets entraînent également des dommages réparables et irréversibles sur les organes. L'effet β_1 de l'adrénaline, surtout son inotropie, entraîne une surconsommation en oxygène par le myocarde, l'apport n'est pas suffisant et ceci entraîne des dommages au niveau du tissu cardiaque [124]. De plus, l'effet dromotope positif, également lié à l'effet β_1 , entraîne une hyperphosphorylation du récepteur ryanodine 2, ceci entraîne un important influx en calcium dans les cellules du myocarde. Le calcium entraîne également des dommages ischémiques [125]. Les effets β entraînent également une instabilité électrique au niveau du myocarde, celle-ci pourrait entraîner des arythmies post-réanimation. De plus, les variations de la glycémie liées à l'effet β_2 sont de mauvais pronostic pour le patient [126,127].

L'effet α entraîne une vasoconstriction qui altère la microcirculation cérébrale. Le cerveau n'est alors plus irrigué et cela entraîne des ischémies irréversibles ce qui implique un mauvais devenir neurologique.

Finalement, la demi-vie de l'adrénaline est très courte, de l'ordre de 2 à 3 minutes. Les doses injectées lors d'une réanimation peuvent être élevées, ainsi, lorsque l'effet de l'adrénaline touche à sa fin, la reperfusion des organes peut être brutale, et entraîner le « syndrome post arrêt cardiaque » qui est caractérisé par une défaillance multiviscérale [128].

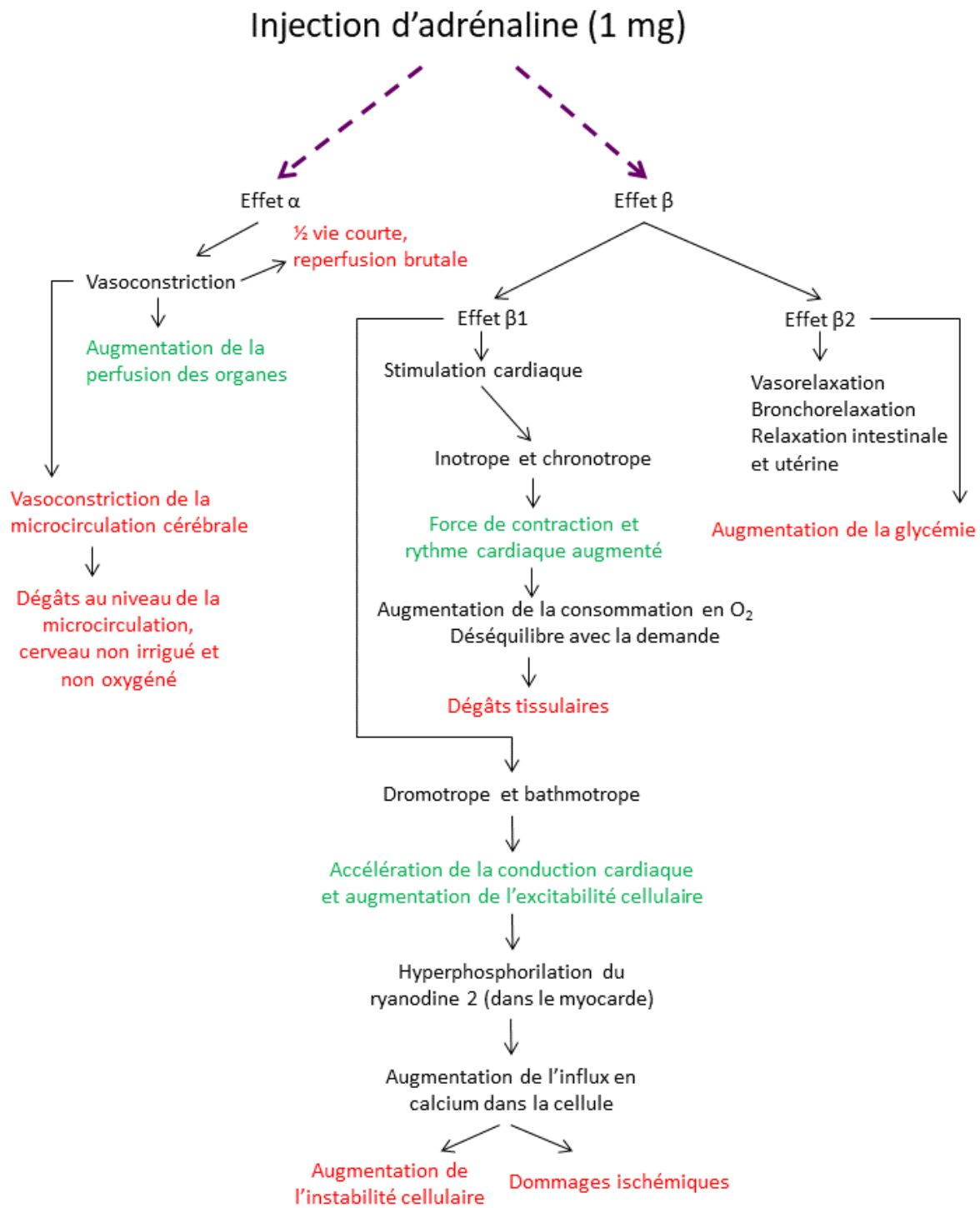


Figure 13. Mécanisme d'action de l'adrénaline

1.6.4.L'adrénaline, entre évidence et controverse

Grâce à ses nombreux effets bénéfiques sur le cœur, l'adrénaline s'est directement placée en tête de liste des médicaments incontournables de l'arrêt cardiaque. Cependant, les nombreux effets délétères qu'elle engendre font également d'elle, la drogue la plus controversée actuellement dans le domaine.

L'efficacité de l'adrénaline a été testée à travers de nombreuses études observationnelles. Les résultats sont divergents. Dans la majorité des études observationnelles, un intérêt de l'adrénaline sur la survenue d'une RACS est observé [129–133], même si certaines études ne retrouvent pas cet intérêt [134]. À la sortie de l'hôpital (ou à 30 jours), les observations sont très contradictoires concernant la survie [129–132,135–138]. En ce qui concerne le devenir neurologique, certaines études observent un effet délétère de l'adrénaline [129–132,139] ou une absence de différence [134,136–138]. Dans ces études observationnelles, on ne constate pas une tendance nette qui émerge.

Trois études contrôlées et randomisées ont testé l'efficacité de l'adrénaline face à un placebo. L'étude d'Olasveengen *et al.* en 2009 notait une augmentation de la survie à très court terme (sur place et à l'admission à l'hôpital), mais aucune amélioration de la survie et du devenir neurologique à la sortie de l'hôpital [140,141]. Les résultats de cette première étude sont difficilement généralisables. En effet, l'objectif initial était d'étudier l'effet de l'utilisation de médicaments injectés (médicament par injection versus aucun médicament injecté). L'étude se focalisant sur l'adrénaline est une analyse post-hoc. La deuxième étude randomisée est celle de Jacobs *et al.*. Les résultats soulignaient, à nouveau, un intérêt vif de l'adrénaline sur la RACS et la survie à l'admission à l'hôpital

[142]. En revanche, aucun effet bénéfique à la sortie de l'hôpital (survie et devenir neurologique) n'était retrouvé. Encore une fois, ces résultats sont difficilement généralisables. En effet, les auteurs soulignent le fait que près de 70% des patients ont été exclus après randomisation. De plus la taille de l'échantillon (N=534) ne permettait pas de prodiguer à l'étude un pouvoir suffisant. La troisième et dernière étude randomisée est l'étude PARAMEDICS-2 [143]. Celle-ci a mis en évidence une meilleure survie (RACS, à l'admission à l'hôpital et à la sortie de l'hôpital). Cependant, aucune différence n'est retrouvée sur le devenir neurologique. Les auteurs soulignent que, même si les résultats sont non significatifs, une tendance à un moins bon devenir neurologique à la sortie de l'hôpital est observée lorsque de l'adrénaline est injectée. L'étude de PARAMEDICS-2 est la seule étude contrôlée randomisée qui permet d'avoir des pistes de réflexion sur l'efficacité de l'adrénaline.

Cependant, au-delà de cette question d'efficacité (adrénaline : oui ou non ?), les recherches s'orientent d'avantages pour déterminer comment utiliser l'adrénaline à bon escient (adrénaline : comment ?). L'objectif de ces études est donc de préserver les effets bénéfiques de l'adrénaline tout en limitant les effets délétères. On retrouve notamment trois grandes questions autour de la façon donc il faut utiliser l'adrénaline :

- L'adrénaline est-elle efficace pour tous les rythmes cardiaques caractéristiques de l'ACEH ?
- Y a-t-il un délai après lequel il est inutile, voire délétère, d'injecter de l'adrénaline ?
- Quelle est la dose optimale d'adrénaline à injecter ?

1.6.5.Débat 1 : la question du rythme cardiaque

Il est parfaitement légitime de se demander si l'adrénaline est aussi efficace chez les rythmes choquables (fibrillations ventriculaires et tachycardies ventriculaires sans pouls), chez les asystolies ou chez les rythmes sans pouls. En effet, l'adrénaline permet au tissu cardiaque de se préparer à recevoir un choc (excitation des cellules du tissu nodal), augmente la pression de perfusion du tissu et augmente la force et la vitesse de contraction du muscle. Or, lorsque le rythme du patient est choquable, il est beaucoup trop rapide ou anarchique. Il semble alors contradictoire d'augmenter à nouveau la fréquence des pulsations cardiaque. Cependant la vasoconstriction coronarienne permet tout de même d'augmenter la pression de perfusion du cœur. Lorsque le rythme du patient est un rythme sans pouls, le seul problème est que le rythme cardiaque ne permet pas de faire circuler le sang dans tout le corps. L'activité électrique est normale. L'effet recherché d'une injection d'adrénaline sera d'augmenter la force de contraction cardiaque pour permettre d'éjecter le sang efficacement. Sur une asystolie, tous les effets d'excitation cardiaque, vasoconstriction, ou encore d'augmentation de la force et du rythme cardiaque sont recherchés. Ainsi, l'adrénaline ne sera pas utilisée pour les mêmes raisons selon le rythme du patient.

Au-delà de ces différences physiologiques, on sait que le pronostic vital du patient diffère selon le rythme cardiaque. Un rythme choquable est de bien meilleur pronostic qu'un rythme non choquable [144,145]. De plus, il semblerait que l'adrénaline soit moins efficace sur les rythmes choquables que sur les rythmes non choquables [130,137,146]. Au sein même des rythmes non choquables, il semblerait également que l'adrénaline ait plus d'effets bénéfiques sur les asystolies que sur les rythmes sans pouls [136]. Pour étudier convenablement les conditions optimales d'utilisation de l'adrénaline, il est donc

nécessaire d'étudier son impact dans chacune des catégories de rythme cardiaque (choquable, asystolie et rythme sans pouls).

1.6.6. Débat 2 : la question du délai d'injection

La deuxième grande question est celle du délai d'injection. Plusieurs études suggèreraient qu'une fois l'ACEH survenu, il ne faut pas dépasser un certain délai pour injecter l'adrénaline. Suite à ce délai, l'adrénaline serait inefficace voir délétère [132,147]. D'après l'étude de Hubble *et al.*, les chances d'obtenir une RACS diminuent de 4% après chaque minute passée sans injection de vasopresseur [147]. De plus, l'ensemble des études semblent s'accorder sur la valeur de 19 minutes. En effet, lorsque l'injection est réalisée entre 0 et 19 minutes, elle semble bénéfique pour le patient [148–150]. Selon l'étude d'Ono *et al.*, passé 26 minutes, l'adrénaline serait systématiquement délétère [149]. En plus du rythme cardiaque du patient, il est donc absolument nécessaire d'étudier le délai d'injection pour appréhender au mieux la problématique des conditions optimales d'utilisation de l'adrénaline.

Notons que cette question du délai est la principale critique relevée par les correspondances à l'étude PARAMEDICS-2 [151]. Le délai d'injection médian de l'adrénaline constaté dans cette étude est de 21 minutes, ainsi, plusieurs chercheurs se posent la question de la généralisation des résultats.

1.6.7.Débat 3 : la question de la dose

La troisième grande question, celle de la dose injectée, est en réalité une double question. En effet, les interrogations se centrent d'une part, sur la question du bolus² et d'autre part sur la question de la dose cumulée maximale.

Historiquement, la première question posée a concerné le bolus d'adrénaline à injecter. Initialement, les études envisageaient de tester des fortes doses d'adrénaline (>1 mg) à une dose dite « standard » (environ 1 mg). On note notamment entre 1992 et 1999, 4 études randomisées sur l'ACEH qui ont testé une dose standard d'adrénaline à une forte dose. Les fortes doses correspondaient à une injection de 0,2 mg/kg pour Brown *et al.* (pour un patient de 80 kg, 16 mg) [152], 15 mg pour Callaham *et al.* [153], 5 mg pour Gueugniaud *et al.* [154] et 7 mg pour Stiell *et al.* [155]. Sur la RACS et la survie à l'admission à l'hôpital, Gueugniaud *et al.* et Callaham *et al.* ont reporté un meilleur taux lorsqu'une dose élevée était utilisée, les deux autres études ne relevaient pas de différences significatives. À la sortie de l'hôpital, aucune étude ne notait de différences significatives en termes de survie ou de devenir neurologique.

Finalement, suite à ces premières études, les sociétés éditant les recommandations ont décidé de conseiller une injection par bolus de 1 mg (dose standard) comme il ne semblait pas y avoir de différences sur la survie et le devenir neurologique à la sortie de l'hôpital.

Les recommandations sur le bolus à injecter pourraient encore évoluer. En effet, depuis peu, la question de l'efficacité des faibles doses (<1mg) par rapport aux doses standard est soulevée [156]. Jusqu'alors, aucune étude dans le sens d'une faible dose n'a permis d'envisager la modification des recommandations.

² Le bolus se définit en pharmacie comme une dose de substance à administrer au complet en une seule prise.

Dans un deuxième temps, le débat se tourne vers la question de la dose cumulée. Ainsi, nous pourrions nous demander s'il existe une dose d'adrénaline à ne pas dépasser pour limiter les effets délétères. Actuellement, personne n'a répondu à cette question. Dans l'étude de Dumas *et al.*, seuls des patients qui ont obtenu une RACS en fin de réanimation ont été inclus. Sur ce panel de patients, les auteurs notent que le fait d'injecter de l'adrénaline diminue les chances de survie des patients [139]. La même observation est retrouvée pour le devenir neurologique. Ils notent également que plus la dose est élevée, plus les chances d'avoir un bon devenir (survie et pronostic neurologique) diminuent [139]. Ce constat est retrouvé dans l'étude de Jouffroy *et al.* qui compare les patients présentant un rythme non choquable ayant reçu plus ou moins de 7 mg d'adrénaline [157]. Dans l'étude de Forthergill *et al.* on note qu'au-delà de 10 mg injectés, la survie à la sortie de l'hôpital est nulle [158]. Dans l'étude de Glover *et al.*, la probabilité de survivre diminue en fonction de la dose cumulée d'adrénaline injectée. Cette probabilité semble faire un plateau proche de 0 % à partir de 5 mg [159].

Pour résumer, l'ACEH est une réelle problématique de santé publique qui mérite d'être investiguée pour tenter d'optimiser la prise en charge des patients et ainsi d'améliorer leurs chances de survie. L'adrénaline est la drogue phare de la prise en charge de l'ACEH, mais les conditions de son utilisation optimale n'ont toujours pas été définies. En effet, l'adrénaline est utilisée de manière historique. Depuis sa première utilisation, son efficacité et ses conditions d'utilisation sont sans cesse remises en question. La nécessité d'investiguer sur de grandes bases de données cette thématique semble essentielle. Pour évaluer réellement les conditions dans lesquelles l'adrénaline est efficace, il est absolument nécessaire de connaître ses conditions d'utilisation en pratique courante. Il faut également tenir compte de toutes les controverses autour de son utilisation (rythme cardiaque, dose et délai) [160].

1.7. Objectifs

Ainsi l'objectif principal de cette thèse est d'observer, à travers une étude en population, dans quelles conditions d'utilisation l'adrénaline semble bénéfique pour la survie et le devenir neurologique du patient dans la prise en charge de l'ACEH.

Pour déterminer si les conditions d'utilisation actuelles de l'adrénaline dans la prise en charge de l'ACEH est qualitative, il sera nécessaire, dans un premier temps, de décrire l'utilisation de l'adrénaline en France en faisant un point épidémiologique. Cette première étude aura également pour vocation de fournir pour la première fois en France des données concernant les conditions d'utilisation de l'adrénaline. Dans un second temps, nous réaliserons une étude portant sur l'intérêt de l'utilisation de l'adrénaline selon le rythme du patient, le délai d'injection et la dose cumulée injectée. Cette étude se basera sur la comparaison de sous-groupes de patients (selon les trois éléments de débat) en prenant comme critère principal de jugement la survie à 30 jours. Ainsi nous pourrons évaluer les risques engendrés par l'utilisation d'adrénaline pour chacun des sous-groupes étudiés.

2. Matériel et méthodes

Comme nous l'avons vu dans l'objectif, deux études seront réalisées. La première étude est une étude épidémiologique. La deuxième étude est une étude observationnelle évaluant l'impact de l'utilisation de l'adrénaline suivant le rythme cardiaque du patient, le délai d'injection et la dose cumulée injectée. Dans cette partie, nous décrirons les protocoles mis en œuvre pour chacune de ces études.

2.1. Base de données

2.1.1. Les registres de l'ACEH et le style d'Utstein

Nos études se basent sur des données de registre. Le but des registres est de suivre dans le temps et l'espace la santé d'une population et les pratiques des professionnels. Ainsi, grâce à ce recueil d'information, il est possible d'observer dans des conditions de « vie réelle », les pratiques médicales et leurs conséquences.

Comme évoqué dans la partie 1.1.4 de l'introduction, la thématique de l'ACEH est une problématique de santé publique au niveau international notamment à cause des taux de survie extrêmement faibles observés. La « Resuscitation Academy » a donc décrit en 10 étapes la manière d'améliorer ces taux de survie [161]. La première proposée est celle de l'implémentation d'un registre des arrêts cardiaques. Ainsi, plusieurs pays ou groupement de pays ont créé leur registre sur l'ACEH [162–165]. Pour uniformiser ces registres et pouvoir comparer les études qui en découlent, un modèle de recueil de l'information universel concernant l'ACEH a été créé, le style d'Utstein [166]. La première édition de ce style est apparue en 1991 à la suite d'une conférence qui se tenait en Norvège dans l'Abbaye d'Utstein [167]. Ce style permet de déterminer les variables essentielles à

recueillir (Figure 14), mais également la manière de les collecter. Par exemple, c'est le style d'Utstein qui a permis de définir qu'un ACEH survenu à la suite d'une pendaison devait être classifié dans les causes asphyxiques et non dans les causes traumatiques comme certains registres avaient tendance à le faire. Le registre français sur l'ACEH, le Registre électronique des Arrêts Cardiaques (RéAC) est conforme au style d'Utstein dans sa récolte de l'information.

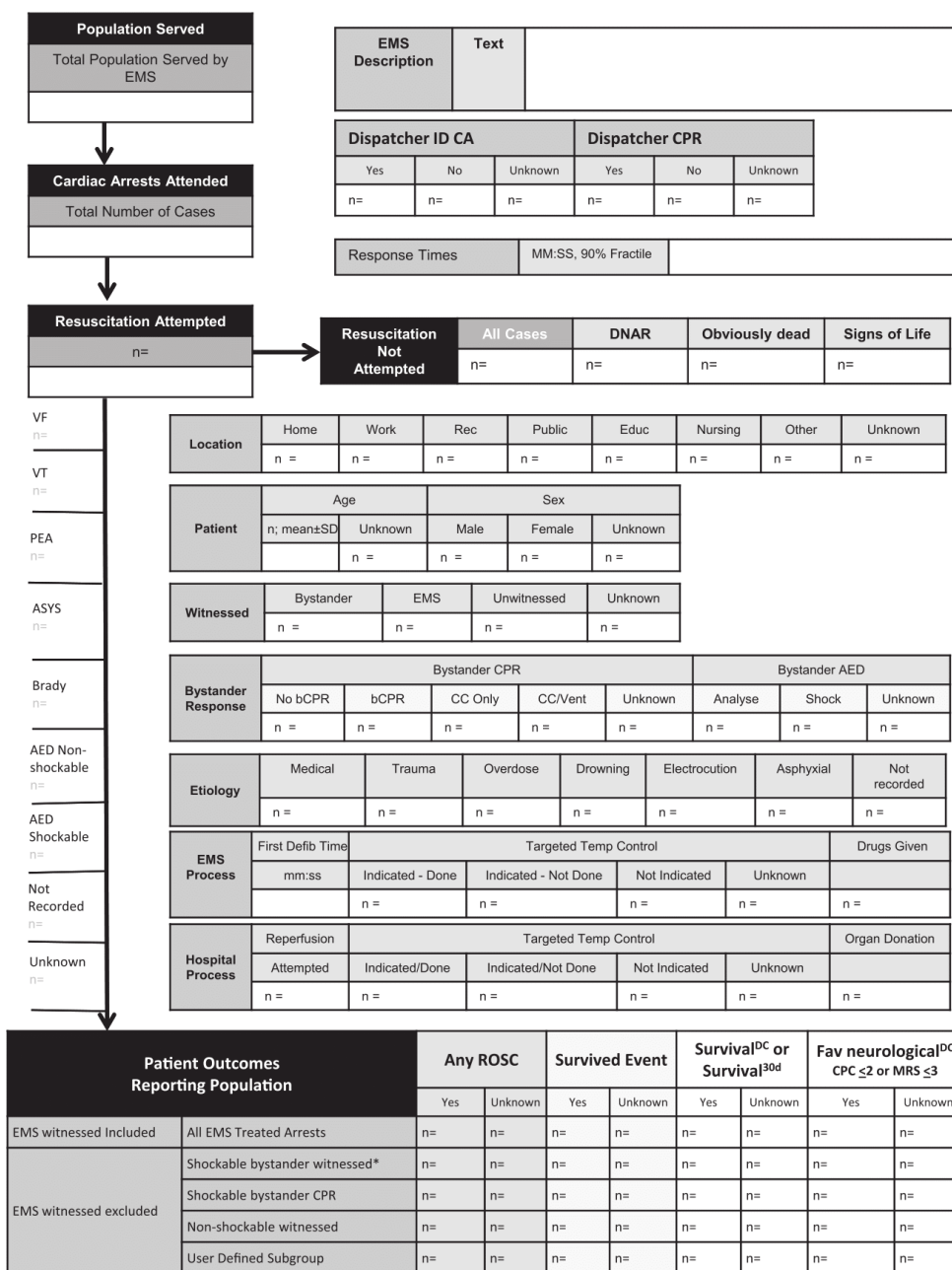


Figure 2. Utstein standardized template for reporting outcomes from out-of-hospital cardiac arrest. AED indicates automated external defibrillator; ASYS, asystole; bCPR, bystander cardiopulmonary resuscitation; Brady, bradycardia; CA, cardiac arrest; CC, chest compressions; CPC, Cerebral Performance Category; CPR, cardiopulmonary resuscitation; DC, discharge; Defib, defibrillation; DNAR, do not attempt resuscitation; Educ, educational institution; EMS, emergency medical services; Fav, favorable; ID, identified; mRS, modified Rankin Scale; PEA, pulseless electrical activity; Rec, sports/recreation event; ROSC, return of spontaneous circulation; Temp, temperature; Vent, ventilations; VF, ventricular fibrillation; and VT, ventricular tachycardia. *Utstein comparator group (system efficacy).

Figure 14. Variables à recueillir d'après le modèle d'Utstein (Figure extraite de l'article de Perkins et al. 2015 [166])

2.1.2. Le RéAC

2.1.2.1. Création

Le registre électronique des arrêts cardiaques (RéAC) a été imaginé en 2009 et a vu le jour en 2011. Il est présidé par le Pr Hervé Hubert (président du conseil d'administration) et le Pr Pierre-Yves Gueugniaud (président du conseil scientifique). Le début du recensement des ACEH dans le registre a débuté par une phase de test par les SMUR de Lille et de Lyon en 2011. Le déploiement national a eu lieu en 2012. Le registre est devenu une association en 2013. Aujourd'hui (en 2020), le RéAC a recensé plus de 115 000 ACEH, grâce à la participation de 311 SMUR et 94 SAMU répartis sur l'ensemble du territoire français (métropole et DROM-COM) (Figure 15).

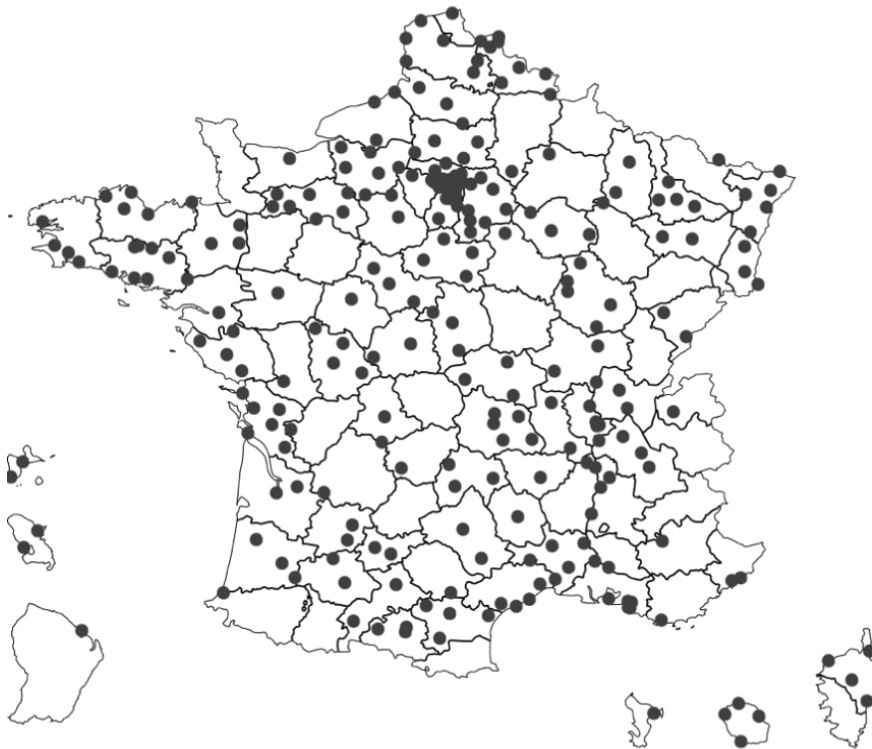


Figure 15. Carte des SMUR participant au RéAC

2.1.2.2. Fonctionnement

Les SMUR participants remplissent une fiche papier RéAC lors des interventions pour ACEH. La fiche de saisie RéAC est un document qui a été validé nationalement par les équipes d'urgences et qui sert de fiche d'intervention courante en cas d'ACEH. Elle a également été validée par des experts juridiques pour répondre aux exigences réglementaires et par des experts dans le domaine de l'urgence pré-hospitalière pour que le registre puisse être pérenne en répondant à un maximum de questions scientifiques sur la thématique.

Une fois la prise en charge de l'ACEH terminée, les équipes peuvent alors reporter les informations collectées de la fiche papier vers le site sécurisé du RéAC. Si la victime d'ACEH est admise en vie à l'hôpital, un suivi à 30 jours (ou à la sortie de réanimation) sera à réaliser grâce à une fiche complémentaire spécifique. La base de données ainsi créée permet ensuite aux centres participants d'avoir un retour d'information notamment *via* un outil d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) [168]. C'est l'agrégation des données de chaque centre qui permet au RéAC de refléter la pratique de prise en charge de l'ACEH en France. Les étapes du fonctionnement du registre sont résumées dans la Figure 16.

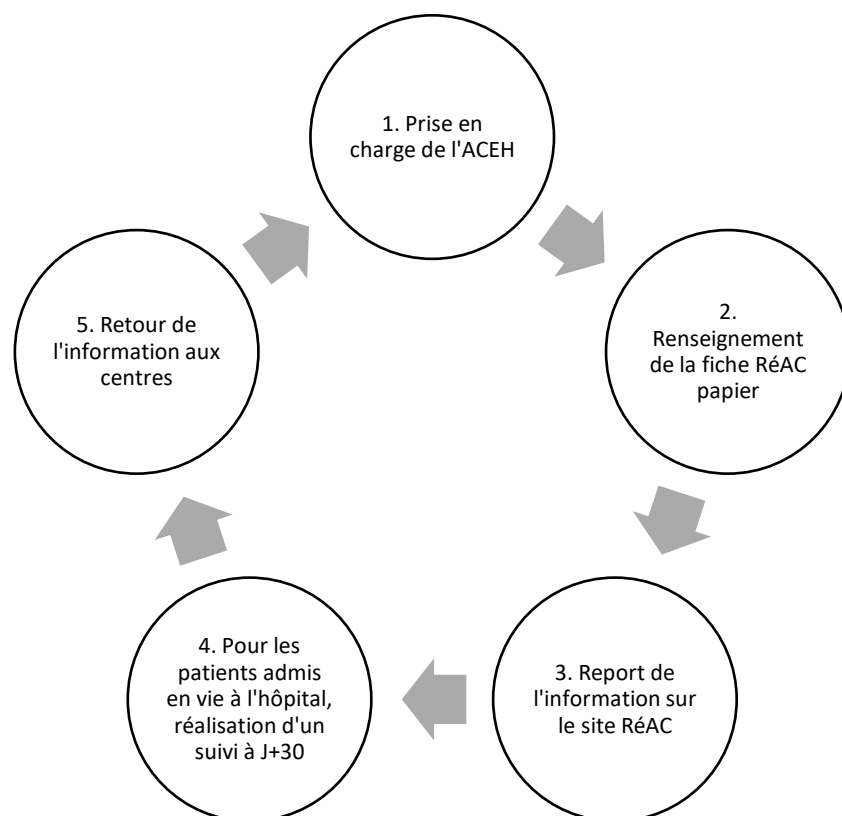


Figure 16. Fonctionnement du registre RéAC

2.1.2.3. Qualité des données

Il est essentiel pour le RéAC d'avoir des données fiables. Ainsi, la base de données est soumise à des contrôles qualité sur deux niveaux :

1. Contrôle automatique des données : ce système a été créé pour empêcher la saisie de données incohérentes ou aberrantes. La saisie de données incompatibles est alors bloquée (ex : si à la question « Y a-t-il eu une réanimation par le témoin », la case « non » est cochée ; alors il sera impossible de cocher « oui » à l'item « massage cardiaque témoin »). De plus, si des erreurs potentielles sont détectées lors de la saisie (par exemple, si la date de l'ACEH est la même que la date de naissance, il peut s'agir d'une faute d'inattention), un message apparaît directement à l'utilisateur pour lui signaler, une confirmation pourra même lui être demandée.

Ce premier niveau de contrôle est entièrement automatisé grâce à un système de tri croisé et de recherche de valeurs.

2. Contrôle manuel des dossiers : 10 % des dossiers de la base de données du registre sont sélectionnés aléatoirement. Un attaché de recherche clinique en collaboration avec les SMUR participants est chargé de vérifier l'exactitude des informations saisies.

2.1.2.4. Éthique

Le registre RéAC a été créé avant l'application de la loi Jardé, il est considéré comme une étude observationnelle prospective. Il a donc obtenu l'approbation du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS). Il a également été approuvé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL – autorisation numéro 910946).

2.2. Population étudiée

2.2.1. Recueil des données

Nos études sont observationnelles, nationales, multicentriques et rétrospectives. Elles se basent sur le recueil prospectif des données sur les ACEH par le registre RéAC. Les données sélectionnées dans le cadre de nos études correspondent à des ACEH survenus entre le 1^{er} juillet 2011 et le 1^{er} janvier 2019. Les analyses de ces données nous permettront de répondre aux objectifs de la thèse, en décrivant dans un premier temps les pratiques françaises concernant la prise en charge médicalisée de l'ACEH et notamment sur l'utilisation de l'adrénaline et dans un second temps en identifiant les conditions dans lesquelles l'utilisation de l'adrénaline semble bénéfique pour le patient.

2.2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Le détail des critères d'inclusion et d'exclusion est présenté dans le Tableau 1. Tous les patients qui ne présentaient aucune chance de survie (rigidité cadavérique ou no-flow supérieur à 60 minutes) ont été exclus. Les patients qui présentaient un ACEH d'une autre étiologique que médicale ainsi que la population pédiatrique ont également été exclus de la base de données. Ainsi pour la population incluse, l'algorithme de recommandation de prise en charge par le SMUR qui s'applique est celui décrit dans l'introduction (Figure 8).

Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion³

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Victimes d'un ACEH survenu entre le 01/07/11 et le 01/01/19.	Patients dont la durée de No Flow ⁴ est supérieure à 60 min.
Patients dont l'ACEH était d'origine médicale (selon la définition du style d'Utstein [166]).	Patients présentant des signes positifs de mort (rigidité cadavérique).
Patients ayant 18 ans ou plus.	Patients en fin de vie ou ayant des directives anticipées de non-réanimation.
Patients réanimés par le SMUR.	ACEH est d'origine traumatique, consécutif à une intoxication, une noyade, une électrocution ou une asphyxie.
	ACEH non constaté par le médecin intervenant du SMUR (activité cardiaque spontanée à l'arrivée du SMUR).

A partir de cette population, une sélection sera faite en fonction de l'objectif. Ainsi, une sélection permettra de décrire les pratiques françaises de prise en charge des ACEH,

³ Un contrôle qualité a été réalisé sur les variables indispensables à l'étude notamment sur l'âge, le premier rythme cardiaque constaté par le SMUR, l'utilisation d'adrénaline ou la survie à 30 jours.

⁴ No Flow : délai entre la survenue de l'arrêt cardiaque et le premier geste de réanimation.

notamment en matière d'utilisation de l'adrénaline et une autre sélection permettra d'évaluer l'efficacité de l'adrénaline.

2.3. Les variables de l'étude

2.3.1. Variables utilisées

Les variables utilisées sont principalement extraites du registre RéAC, 6 grandes catégories ont été utilisées :

- 1- Contexte de l'ACEH et caractéristiques patients (10 variables).
- 2- Réanimation de base (7 variables) : cette partie permet de décrire les gestes prodigués par le témoin et/ou le premier intervenant (sapeur-pompier, protection civile).
- 3- Réanimation spécialisée (5 variables) : les variables correspondant aux gestes spécifiques prodigués par le SMUR se retrouvent dans cette partie ainsi que la variable qui correspond au premier rythme cardiaque enregistré par le SMUR.
- 4- Médicaments utilisés (17 variables) : les variables qui permettent de décrire l'utilisation des vasopresseurs, des antiarythmiques et des autres médicaments dans le cadre de la prise en charge de l'ACEH sont rassemblées dans cette partie.
- 5- Les délais (7 variables) : les délais d'arrivée des sapeurs-pompiers, d'arrivée du SMUR, des différents gestes réalisés et de la fin de réanimation sont décrits dans cette partie. Conformément au style d'Utstein, le point de départ pour le calcul des délais est l'heure de l'appel téléphonique au 15, 18 ou 112 (T0).
- 6- Survie (4 variables) : les variables qui composent cette partie sont : la RACS, la survie à l'admission à l'hôpital (J0), la survie à 30 jours ou à la sortie de réanimation (J30) ainsi que le devenir neurologique des personnes vivantes à J30. Le devenir

neurologique, bon ou mauvais est défini suivant l'échelle « cerebral performance category » (CPC) (Figure 17) [169].

CPC 1	Bonne performance cérébrale : conscient, alerte, capable de travailler, peut avoir un léger déficit neurologique ou psychologique	Bon pronostic neurologique
CPC 2	Déficit neurologique modéré : n'empêchant pas une d'accomplir les tâches de la vie quotidienne de façon autonome. Capable de travailler dans un environnement adapté.	
CPC 3	Déficit cérébral sévère : conscient, dépendant pour les tâches de la vie quotidienne du fait des dégâts cérébraux. Cet état peut correspondre à des patients mobiles, comme à des personnes ayant une démence sévère ou des paralysés.	Mauvais pronostic neurologique
CPC 4	Coma ou état végétatif : tous les degrés de comas qui ne remplissent pas tous les critères de mort cérébrale. Non réactif, même si le patient peut paraître éveillé, aucune interaction avec son environnement n'est retrouvée, peut avoir	
CPC 5	apnée, électroencéphalogramme plat, aréflexie, etc.	

Figure 17. Echelle CPC (cerebral performance categories)

2.3.2. Les données complémentaires

Des données supplémentaires ont été recueillies pour les calculs d'incidence. Dans le cas de l'ACEH, la population que couvre un SMUR est la population à risque. L'effectif de la population que couvre un SMUR a été obtenu sur demande auprès des investigateurs RéAC des différents centres et est défini par les agences régionales de santé (ARS). Ainsi, à chaque territoire, nous avons associé des données populationnelles telles que le nombre d'habitants, le nombre d'habitants par tranche d'âge ainsi que la répartition homme/femme. Ces données ont été établies à partir des données de l'institut national de statistique et des études économiques (INSEE) de l'année 2019.

2.3.3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal, qui permettra d'évaluer les conditions d'efficacité de l'adrénaline, est la survie des patients 30 jours après l'ACEH ou à la sortie d'un service de

réanimation (J30). Les critères de jugement secondaires sont la RACS, la survie à l'admission à l'hôpital (J0) et le devenir neurologique, pour les patients vivants à J30.

2.3.4. Création de sous-groupes

Trois variables recueillies grâce au RéAC ont été utilisées pour la création des sous-groupes nécessaire à l'étude sur l'efficacité de l'adrénaline. Il s'agit des variables représentant les trois débats de la littérature, comme décrit dans l'introduction de la thèse (§1.6.5, §1.6.6 et §1.6.7), le rythme cardiaque du patient, le délai d'injection d'adrénaline et la dose d'adrénaline injectée.

2.3.4.1. Sous-groupes de rythme cardiaque

Comme détaillé en introduction, on distingue les rythmes cardiaques choquables et non choquables. Les rythmes choquables sont composés des fibrillations ventriculaires et tachycardies ventriculaires sans pouls, ces rythmes peuvent être pris en considération dans la même catégorie pour les analyses. En effet, leur prise en charge ainsi que le devenir des patients en fibrillation ventriculaire et tachycardie ventriculaire sans pouls sont comparables. En revanche, pour les rythmes non choquables, il semblerait que des différences existent entre les asystolies et les rythmes sans pouls [136]. Le simple fait qu'une activité électrique persiste chez les patients qui présentent un rythme sans pouls entraîne un effet différent de l'adrénaline (lié à l'effet bathmotrope et dromotrope de l'effet β de l'adrénaline).

Ainsi, dans le cadre de ce travail, 3 groupes de rythmes seront pris en compte : les rythmes choquables, les asystolies et les rythmes sans pouls. Le rythme cardiaque collecté par RéAC est le premier rythme enregistré par les équipes SMUR. Ce rythme conditionne l'algorithme de prise en charge appliqué par le SMUR.

2.3.4.2. Sous-groupes de délai d'injection d'adrénaline

La variable du délai d'injection recueillie par le RéAC est le délai calculé entre l'heure de l'appel au centre d'urgence (T0) et l'heure de l'injection. Cette borne, T0, est recommandée par le style d'Utstein.

Il a été nécessaire de discrétiser cette variable en créant des tranches de délai suivant la littérature sur cette thématique. On y retrouve plusieurs seuils d'intérêt :

- Seuil de 5 min : ce seuil témoigne d'une prise en charge spécialisée immédiate ou extrêmement rapide [147].
- Seuil de 10 min : Hubble *et al.* observe une différence sur la survie entre les patients qui ont eu une injection d'adrénaline avant 5 min et ceux qui en ont eu entre 5 et 10 min de réanimation [147]. De plus, certaines études observent des différences de survie entre les patients qui ont eu une injection avant 10 min et après 10 min de réanimation [132,139,170].
- Seuil de 19 min : plusieurs conclusions d'études ont amené à penser qu'après 19 min consécutives à l'ACEH, il était inutile voire délétère d'injecter de l'adrénaline [148,149].
- Seuil de 30 min : les protocoles en France veulent que la réanimation dure jusqu'à 30 min. Il est donc intéressant d'utiliser cette valeur seuil.

Sur cette base, en regroupant les constatations cliniques, méthodologiques et réglementaires, il semble intéressant de créer les tranches suivantes : [0-5] min, [6-10] min, [11-19] min, [20-29] min et 30 minutes et plus.

2.3.4.3. Sous-groupes de doses cumulées injectées

En ce qui concerne les doses cumulées d'adrénaline injectées, les valeurs seuils semblent moins évidentes [145,150,158]. Ainsi, dans ce travail, les doses vont être analysées milligramme par milligramme jusqu'à une valeur maximale. Cette valeur maximale est 10 mg. En effet, l'étude de Fothergill *et al.* montre qu'au-delà de 10 mg injectés, les taux de survie à 30 jours sont nuls [158].

2.4. Design de l'étude

L'étude se déroulera en 2 temps pour répondre à ses objectifs : 1. analyse épidémiologique de l'ACEH et de l'utilisation de l'adrénaline en France et 2. évaluation de l'efficacité de l'adrénaline dans les conditions actuelles d'utilisation.

2.4.1. Etude épidémiologique

2.4.1.1. Population

Pour l'étude épidémiologique, il était nécessaire de connaître le nombre de victimes d'ACEH exact sur une zone géographique pour pouvoir en étudier l'incidence. Nous avons retenu les patients inclus par les SMUR dont le recueil des ACEH était exhaustif sur la zone géographique qu'ils couvraient. Ainsi, nous avons donc extrait les patients pris en charge par ces 58 SMUR entre 2013 et 2018 (période durant laquelle nous sommes certains de l'exhaustivité des données).

2.4.1.2. Méthode statistique

La normalité des distributions des variables quantitatives a été testée par un test de Kolmogorov-Smirnov. Les variables quantitatives ont été décrites par les médianes [1^{er}

quartile ; 3^{ème} quartile]. Les variables qualitatives ont quant à elles été décrites par des fréquences.

Les calculs d'incidence ont été réalisés en rapportant le nombre de cas d'ACEH sur un an, et pour 100 000 habitants. Ces calculs ont été ajustés sur l'âge et le sexe des patients, ces deux variables ayant un grand impact sur l'incidence [171].

Pour terminer cette partie épidémiologique, une description détaillée des caractéristiques patients, de la réanimation de base entreprise (par les témoins et les premiers intervenants), de la réanimation avancée (par les équipes médicales), de l'utilisation de l'adrénaline et de la survie a été réalisée.

2.4.2. Etude des conditions d'efficacité de l'adrénaline

2.4.2.1. Population

Pour cette seconde étude, nous avons exclu les patients pour lesquels une information était manquante concernant le rythme cardiaque du patient, le délai d'injection d'adrénaline ou la dose totale d'adrénaline injectée. Ces trois variables sont à la base de la création des strates de cette étude.

2.4.2.2. Méthode statistique

Les différentes étapes de cette étude sont décrites dans la Figure 18. Le bénéfice (en termes de survie et de devenir neurologique) de l'adrénaline a été évalué individuellement pour chacune des strates. Ainsi, l'efficacité de l'adrénaline a été évaluée selon le rythme cardiaque du patient, selon le délai d'injection et selon la dose cumulée d'adrénaline injectée. Pour finir, un croisement des trois strates a été effectué pour déterminer dans quelles conditions l'adrénaline semblait bénéfique pour le patient.

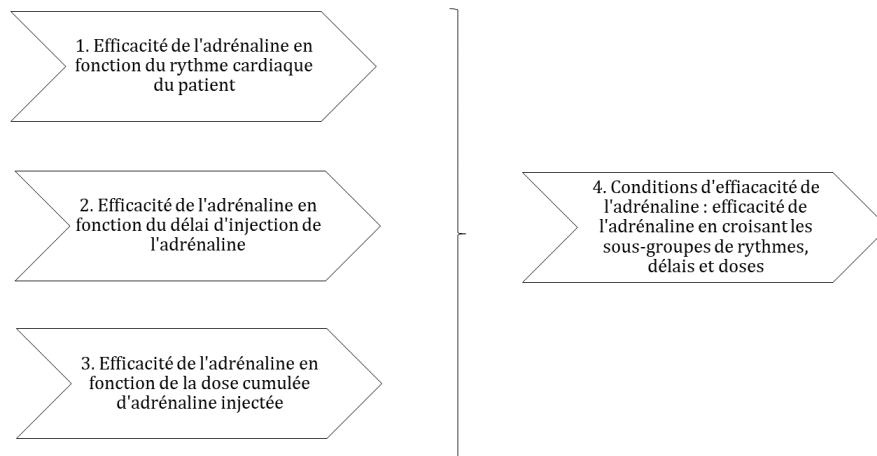


Figure 18. Les étapes de la seconde partie des analyses : efficacité de l'adrénaline

2.4.2.2.1. 1ère strate : Efficacité de l'adrénaline selon le rythme

Nous disposons donc de trois groupes de rythmes : choquables, asystolies et rythme sans pouls, comme décrit dans la partie 2.3.4.1. Ainsi, les méthodes décrites ont été appliquées dans chacun des groupes de rythme.

2.4.2.2.1.1. Analyses non ajustées

Les patients qui ont bénéficié d'une injection d'adrénaline (Adrénaline) ont été comparés avec ceux qui n'en ont pas eu (Non-Adrénaline). Cette comparaison a été faite sur les caractéristiques patients, le contexte de l'ACEH et la prise en charge de base et spécialisée qu'ils ont reçue. Nous avons utilisé le test exact de Fisher, le test du khi-2, le test T de Student ou le test U de Mann-Whitney en fonction de la nature et de la distribution des variables. Cette première comparaison a permis d'identifier les différences de caractéristiques (biais de confusion) qui existaient entre les patients Adrénalines et Non-Adrénaline.

2.4.2.2.1.2. Analyses ajustées

Ces biais de confusion identifiés nous empêchent de comparer l'efficacité de l'adrénaline entre les sous-groupes. Ainsi, pour pallier les biais de confusion entre les deux groupes de traitement, et rendre les groupes Adrénaline et Non-Adrénaline comparables, Rosembaum et Rubin ont introduit, en 1983, la notion de score de propension [172]. Ce score est la probabilité pour un individu de recevoir le traitement en se basant sur ses données individuelles (covariables : caractéristiques patient, réanimation de base et avancées).

Dans notre étude, nous allons modéliser la probabilité qu'un patient a de recevoir de l'adrénaline en fonction de l'ensemble des covariables.

Un appariement 1:1 a été réalisé sur un score de propension. Un patient du groupe Adrénaline a été apparié avec un patient du groupe Non-Adrénaline. Ainsi, des paires de patients aux caractéristiques comparables ont été créées.

Le score de propension a été estimé à partir d'une régression logistique. La variable dépendante du modèle était l'administration d'adrénaline. Les covariables ont été sélectionnées en fonction de leur pertinence clinique, statistique et méthodologique.

Un patient du groupe Adrénaline est apparié avec un patient du groupe Non-Adrénaline si la différence entre leurs scores de propension respectifs était plus petite qu'un écart prédéfini nommé le Caliper. Le Caliper optimal a été défini par Austin et ne doit pas excéder : $0,2 * \text{écart type du score de propension}$ [173]. En suivant cette méthode, un maximum de paires de patients a été créé. Avant de pouvoir comparer les populations appariées, il est nécessaire de confirmer le bon fonctionnement du modèle de propension.

On considère que l'appariement sur le score de propension est validé si les différences absolues standardisées (DAS) post-appariement des covariables incluses dans la création du score sont inférieures à 20 %. Ainsi pour chacune des variables confondantes, la DAS est calculée.

Pour les variables qualitatives, le calcul est :

$$DAS = \frac{(\hat{p}_{(1)x} - \hat{p}_{(0)x})}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{(1)x}(1 - \hat{p}_{(1)x}) + \hat{p}_{(0)x}(1 - \hat{p}_{(0)x})}{2}}} \times 100$$

$\hat{p}_{(0)x}$ = fréquences observées de la variable x dans le groupe contrôle

$\hat{p}_{(1)x}$ = fréquences observées de la variable x dans le groupe cas

Pour les variables quantitatives, le calcul est :

$$DAS = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_0)}{\sqrt{\frac{S_1^2 + S_0^2}{2}}} \times 100$$

\bar{x}_1 = moyenne de la variable x dans le groupe cas

\bar{x}_0 = moyenne de la variable x dans le groupe non contrôle

S_1^2 = variance de la variable x dans le groupe cas

S_0^2 = variance de la variable x dans le groupe contrôle

Si toutes les DAS sont en dessous du seuil de 20 %, le modèle est validé. Les patients appariés peuvent être comparés. Ces calculs nous permettent d'affirmer que ces nouvelles populations appariées ne diffèrent plus au regard des critères confondants.

Sur la base des paires de patients créées, nous avons calculé les odds-ratios associés à la survie des patients à 30 jours ou à la sortie de réanimation en fonction de l'injection ou non d'adrénaline. Dans ce cadre, nous avons utilisé une régression de Cox [174,175]. Les odds-ratios associées aux critères de jugement secondaires (RACS, survie à J0 et devenir neurologique à 30 ou à la sortie de réanimation) ont été obtenus de la même façon.

2.4.2.2.2. Efficacité de l'adrénaline selon le délai d'injection

Comme exposé précédemment (§ 2.3.4.2), 5 groupes de délai d'injection d'adrénaline ont été créés ([0-5] min, [6-10] min, [11-19] min, [20-29] min et 30 minutes et plus). Pour évaluer l'impact du délai d'injection sur l'efficacité de l'adrénaline, nous avons calculé les taux de survie et de bon devenir neurologique pour chacun des sous-groupes.

2.4.2.2.3. Efficacité de l'adrénaline selon la dose cumulée injectée

Comme exposé précédemment (§ 2.3.4.3), nous avons étudié les doses d'adrénaline milligramme par milligramme jusqu'au sous-groupe 10 mg et plus. Ainsi pour évaluer l'impact de la dose cumulée sur la survie et le devenir neurologique des patients, pour chaque milligramme, nous avons calculé les taux de survie et de bon devenir neurologiques. Ainsi, l'évolution des taux de survie en fonction de la dose cumulée injectée a été observée.

2.4.2.2.4. Efficacité de l'adrénaline par croisement de strates

Pour croiser les strates, comme illustré sur la Figure 19, pour chacun des rythmes cardiaques, nous avons repris les populations appariées sur le score de propension, nous avons ensuite, pour le groupe Adrénaline :

- Scindé les patients selon le délai d'injection, créant un premier croisement de strate.
- Scindé les sous-groupes ainsi créés selon la dose cumulée d'adrénaline injectée, créant un second croisement de strate.

Au final ; nous avons obtenu 150 sous-groupes de doses cumulées (en bleu sur la figure).
A chacun de ces sous-groupes nous avons calculé le taux de survie et de bon pronostic neurologique.

Nous avons, pour les patients du groupe Non-Adrénaline :

- Scindées les populations, issues de l'appariement sur score de propension, selon le délai d'arrivée du SMUR en suivant le même découpage : [0-5] min, [6-10] min, [11-19] min, [20-29] min et 30 minutes et plus.
- Pour chacun de ces sous-groupes de délai ainsi créés (en marron sur la figure), nous avons calculé le taux de survie et de bon pronostic neurologique.

Une comparaison des taux de survie du groupe Adrénaline et Non-Adrénaline a été réalisée. Cette comparaison nous a permis d'identifier les conditions dans lesquelles l'adrénaline semblait efficace.

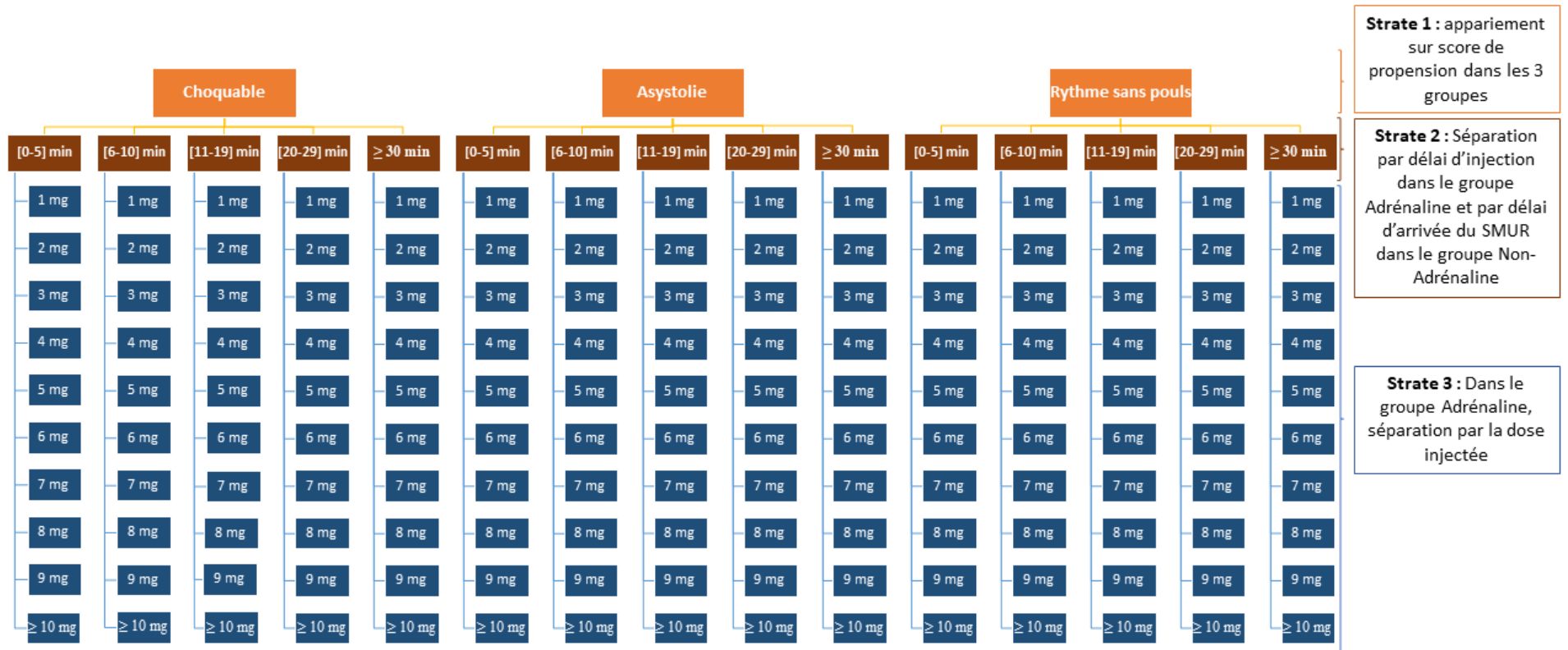


Figure 19. Résumé des stratifications de la Partie 2

2.5. Logiciels statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel IBM © SPSS © Statistics version 19.0 et 25.0. Les calculs d'incidences ont été réalisés sur Microsoft Office Excel version 2019.

3. Résultats

3.1. Les populations de l'étude

Entre le 1^{er} juillet 2011 et le 1^{er} janvier 2019, 95 272 patients ont été enregistrés dans le RéAC. 15 497 patients ont été exclus car ils correspondaient à des constats de décès. Pour 14 258 patients, une étiologie non médicale était retrouvée pour l'ACEH, ces patients n'ont pas été inclus dans l'étude. Le SMUR n'a pas réanimé 14 955 patients, ils ont été exclus également. Pour 6 528 patients, l'ACEH n'était pas confirmé par le médecin du SMUR intervenant ou une donnée essentielle à l'étude manquait, ces patients. Finalement, 1 585 patients avaient moins de 18 ans et n'ont pas été inclus. Au total, 42 461 patients ont permis de constituer la population de la thèse (Figure 20).

3.1.1. Population de l'étude épidémiologique

Pour l'étude épidémiologique, 22 918 patients ont été inclus. Ils correspondent au recueil, sur 5 années, du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2017, de 58 SMUR français participants au registre RéAC et représentant 53 villes françaises ayant saisi leurs interventions pour ACEH de manière exhaustive.

3.1.2. Population de l'étude sur l'efficacité de l'adrénaline

En ce qui concerne l'étude sur l'efficacité de l'adrénaline, 31 412 patients ont été inclus, ils correspondent aux patients qui n'ont pas de données manquantes sur l'adrénaline et

les débats qui animent la problématique de la thèse (rythme cardiaque, délai d'injection et dose cumulée totale).

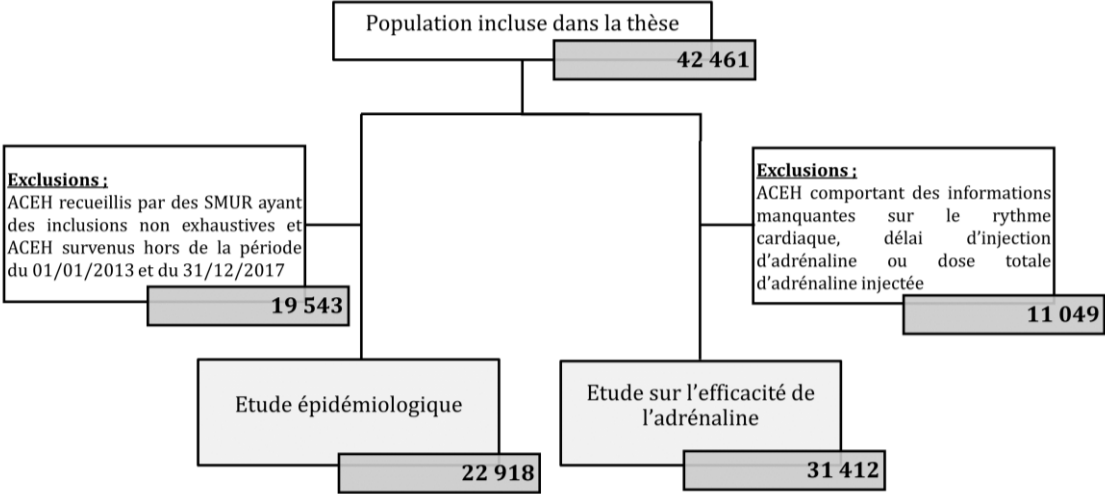


Figure 20. Diagramme des Flux

ACEH : arrêt cardiaque extrahospitalier, SMUR : service médical d'urgence et de réanimation

3.2. Etude épidémiologique

3.2.1. Descriptif de la population

3.2.1.1. Caractéristiques de la population

Les SMUR inclus couvrent une population de 13 785 731 personnes ayant plus de 18 ans. L'incidence française annuelle des ACEH médicaux réanimés par le SMUR est de 35,70/100 000 habitants majeurs (51,92/100 000 hommes et 20,99/100 000 femmes). L'incidence annuelle française des personnes recevant de l'adrénaline est 34,36/100 000 habitants (50,86/100 000 hommes et 19,41/100 000 femmes). Au total, chaque année en France 23 021 adultes sont victimes d'un ACEH d'origine médicale et bénéficient d'une injection d'adrénaline pendant leurs soins.

Les victimes d'ACEH sont majoritairement des hommes (69,2%). La médiane d'âge des victimes est de 67 ans. Dans 1,3% des cas une activité sportive a été enregistrée au moment de la survenue de l'ACEH. Près de la moitié des patients ont un antécédent cardiovasculaire connu, seuls 11,7% des patients n'ont pas d'antécédents médicaux. Une personne est présente au moment de l'effondrement dans 71,5% des cas et une réanimation est immédiatement entreprise dans 38% des cas. L'ACEH a lieu la plupart du temps à domicile (70,8%) et pour près de trois quarts des patients il est de cause cardiaque. La personne qui prévient les secours est dans 63,2% des cas un membre de la famille (Tableau 2).

Tableau 2. Contexte et caractéristiques patients

ACEH (N=22 918)	
Contexte et caractéristiques patients	
Année de l'AC	
- 2013	4 146 (18,1)
- 2014	4 363 (19,0)
- 2015	4 746 (20,7)
- 2016	4 816 (21,1)
- 2017	4 847 (21,1)
Sexe (homme)	15 861 (69,2)
Age (années)	67 (56 ; 78)
AC survenu pendant une activité sportive	292 (1,3)
<u>Antécédents médicaux connus :</u>	
- Cardiovasculaire	10 750 (46,9)
- Respiratoire	3 242 (14,1)
- Diabète	3 530 (15,4)
- Autres	7 780 (33,9)
- Aucun	2 691 (11,7)
<u>Appelant : *</u>	
- Patient	702 (3,4)
- Famille	13 092 (63,2)
- Professionnel de santé	1 849 (8,9)
- Professionnel de secours	676 (3,3)
- Autre	4 386 (21,2)
Présence de témoin au moment de l'effondrement	16 384 (71,5)
Réanimation immédiate	8 699 (38,0)
<u>Lieu :</u>	
- Domicile	16 233 (70,8)
- Autre lieu	6 685 (29,2)
Cause de l'AC	
- Cardiaque	16 859 (73,6)
- Respiratoire	3 557 (15,5)
- Neurologique	300 (1,3)
- Autre cause médicale	2 202 (9,6)

* 2 213 données manquantes

Résultats exprimés en effectif (fréquence en %)

AC : Arrêt cardiaque

3.2.1.2. La réanimation de base

Une réanimation est initiée par le témoin dans 50,8% des cas, ce dernier est dans 61,5% des cas un membre de la famille. Dans 32,7% des cas, le massage cardiaque est effectué sans ventilation, il est couplé à une ventilation pour 17,8% des patients et plus

anecdotiquement, le bouche-à-bouche est réalisé seul dans 0,3% des cas. Il est relevé dans 21,6% des cas qu'un conseil téléphonique est réalisé par le SAMU.

Les 1^{ers} secours intervenants (généralement les sapeurs-pompiers) réaniment les victimes dans 91,2% des cas et la plupart du temps avec un massage cardiaque couplé à une ventilation. Dans moins de 10% des cas un défibrillateur est posé par le témoin. Les premiers secours intervenants le posent dans 72,3% des cas. Un choc est délivré dans 20% des cas (Tableau 3).

Tableau 3. Description de la réanimation de base

Réanimation de base	
<u>Type de témoin :</u>	
- Famille	14 093 (61,5)
- Autre	8 260 (36,0)
- Pas de témoin	565 (2,5)
<u>Réanimation de base par le témoin :</u>	
- Massage cardiaque seul	7 501 (32,7)
- Bouche-à-bouche seul	61 (0,3)
- Massage cardiaque + bouche à bouche	4 074 (17,8)
- Pas de réanimation initiée	11 282 (49,2)
Réanimation sur conseil téléphonique	4 949 (21,6)
<u>Réanimation de base par les sapeurs-pompiers :</u>	
- Massage cardiaque seul	1 500 (6,5)
- Bouche-à-bouche seul	0 (0,0)
- Massage cardiaque + bouche à bouche	19 391 (84,7)
- Pas de réanimation initiée	2 027 (8,8)
Délai d'arrivée des sapeurs-pompiers*	10 (6 ;14)
<u>Défibrillation :</u>	
<u>Témoin :</u>	
- Pose de défibrillateur	2 054 (9,0)
- Choc par le défibrillateur	544 (2,4)
<u>1^{er} intervenant :</u>	
- Pose de défibrillateur	16 569 (72,3)
- Choc par le défibrillateur	4 119 (18,0)
<u>Témoin + 1^{er} intervenant :</u>	
- Pose de défibrillateur	17 471 (76,2)
- Choc par le défibrillateur	4 594 (20,0)

* 7 623 données manquantes

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (fréquence en %) : les variables quantitatives sont exprimées en médiane [Q1 ;Q3]

3.2.2. La réanimation avancée en France

3.2.2.1. Les gestes et médicaments

En ce qui concerne la prise en charge spécialisée par le SMUR, lorsque les équipes arrivent, dans près de 80% des cas, les patients présentent une asystolie. Les équipes choquent les patients dans 23,8% des cas, 94,2% des patients sont intubés, la voie veineuse périphérique est la voie la plus utilisée (91,6%). En ce qui concerne les médicaments, l'adrénaline est utilisée dans 94,1% des cas à une dose médiane de 5 mg et avec un nombre d'injections médian de 5. Dans 15,8% des cas, l'utilisation d'amiodarone est reportée, la dose médiane est de 300 mg et le nombre d'injections médian est de 1. On retrouve une expansion volémique chez 17,2% des patients, des bicarbonates pour 3,1% et des fibrinolytiques pour 2,8% (Tableau 4).

Tableau 4. Descriptif de la réanimation spécialisée en France

Réanimation spécialisée :	
<u>Rythme initial :</u>	
- Asystolie	17 976 (78,4)
- Rythme sans pouls	2 030 (8,9)
- FV/TV sans pouls	2 912 (12,7)
<u>Gestes réalisés :</u>	
- Choc par le défibrillateur	5 463 (23,8)
- Intubation	21 594 (94,2)
- Voie d'injection	
• Voie veineuse périphérique	20 991 (91,6)
• Voie intraosseuse	1 451 (6,3)
• Autre voie d'injection	277 (1,2)
• Pas de pose de voie	199 (0,9)
Valeur maximale d'ETCO2	24 (12 ;38)
Médicaments utilisés :	
<u>Vasopresseurs :</u>	
Adrénaline	21 570 (94,1)
<u>Si adrénaline</u>	
- Nombre d'injection	5 (3 ;8)
- Dose	5 (3 ;10)
<u>Antiarythmiques :</u>	
Amiodarone	3 615 (15,8)
<u>Si injection d'amiodarone</u>	
- Nombre d'injection	1 (1 ;2)
- Dose	300 (300 ;450)
<u>Autres drogues :</u>	
Bicarbonates	709 (3,1)
Fibrinolytiques	641 (2,8)
Expansion Volémique	3 939 (17,2)
- Cristalloïdes	3 712 (16,2)
- Colloïdes	329 (1,4)

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (fréquence en %); les variables quantitatives sont exprimées en médiane [Q1 ;Q3]

3.2.2.2. Les délais de prise en charge

En ce qui concerne les délais, en médianes (Tableau 5), les sapeurs-pompiers arrivent 10 minutes après l'appel au SAMU, le SMUR 19 minutes après, l'injection d'adrénaline et l'intubation, 25 minutes après. Le délai médian de No flow est de 10 min, et celui du low flow est de 35 min. Le délai médian entre l'appel au SAMU et la fin de la réanimation (RACS ou décès) est de 45 minutes.

Tableau 5. Les délais de prise en charge

Les délais		Données manquantes
Délai d'arrivée des sapeurs-pompiers	10 (6 ;14)	7 623
Délai d'arrivée du SMUR	19 (14 ;27)	74
Délai de no-flow	10 (4 ;16)	74
Délai de low-flow	35 (24 ;46)	565
Délai entre T0 et l'intubation	25 (19 ;34)	7 326
Délai entre T0 et l'injection d'adrénaline	25 (19 ;33)	6 844
Délai entre T0 et la RACS ou le décès	45 (35 ;58)	0*

Les résultats sont exprimés en médiane [Q1 ;Q3]

*Pour 565 patients, l'information n'était pas disponible car les patients étaient admis à l'hôpital sous massage cardiaque externe et n'avaient eu ni RACS ni décès prononcé.

SMUR : service médical d'urgence et de réanimation, T0 : heure de l'appel au 15/18/112, RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée.

3.2.3.La survie

En ce qui concerne la survie, 28,7% des patients ont une reprise d'activité circulatoire spontanée (RACS) sur place et 24,9% des patients arrivent en vie à l'hôpital. Finalement, 30 jours après l'ACEH, 4,9% des patients sont en vie et parmi eux, 78,7% ont un bon pronostic neurologique (CPC 1-2) (Tableau 6).

Tableau 6. La survie

Survie	
RACS	6 577 (28,7)
Survie à J0	5 717 (24,9)
Survie à J30	1 113 (4,9)
Si vivant à J30, CPC1-2	71,8 (78,7)

98 données manquantes ; résultats exprimés en effectif (fréquence)

RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque, à la sortie de réanimation ou date de décès du patient, CPC : cerebral performance categories

3.2.4.L'utilisation de l'adrénaline durant la prise en charge

spécialisée

3.2.4.1. Qui en reçoit ?

Durant la prise en charge du SMUR, l'adrénaline est utilisée dans 94,8% des cas lorsque le patient est un homme et dans 92,6% lorsque c'est une femme ($p < 0,001$). Chez les hommes, la classe d'âge des 30-44 ans reçoit le plus fréquemment de l'adrénaline, la classe qui en reçoit le moins souvent est celle des 90 ans et plus (84,7%) ($p < 0,001$). Chez les femmes, la classe qui reçoit le plus souvent de l'adrénaline est celle des 18-29 ans et celle qui en reçoit le moins est également celle des 90 ans et plus (79,8%) ($p < 0,001$) (Figure 21).

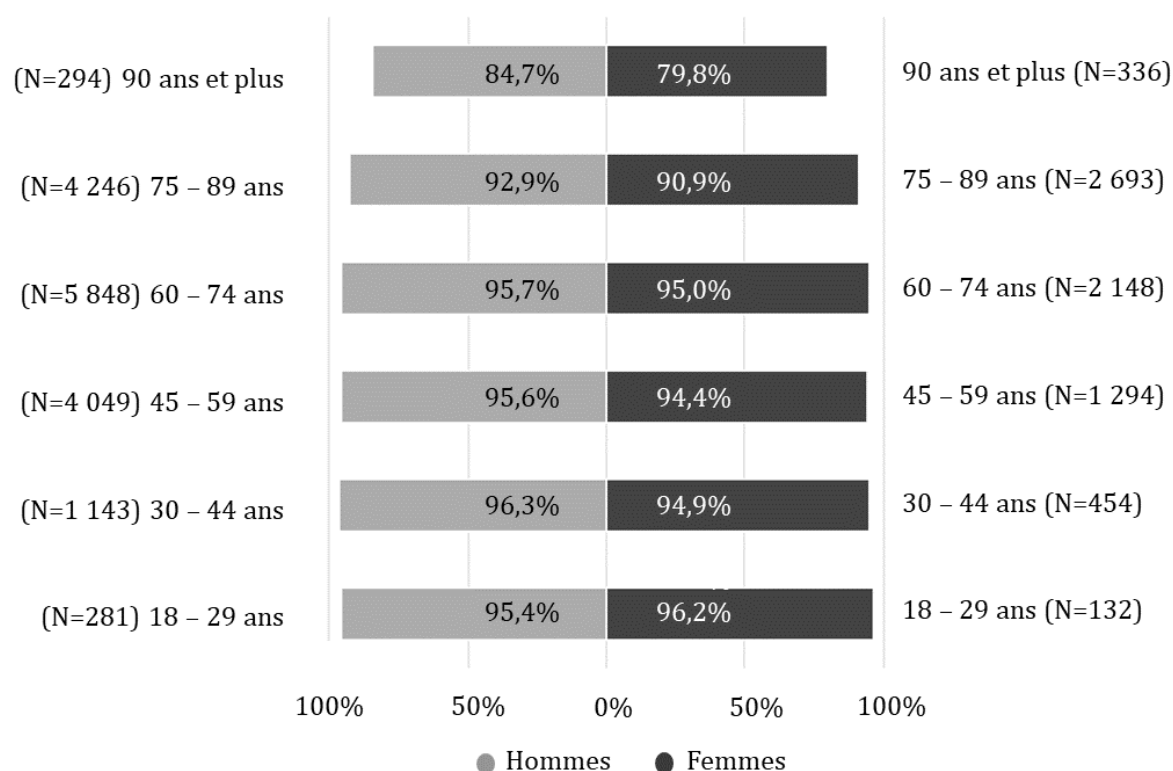


Figure 21. Utilisation de l'adrénaline par classe d'âge selon le sexe du patient

L'adrénaline est utilisée dans 88,5% des cas lorsque le patient présentait un rythme choquable et dans 94,9% lorsqu'il présentait un rythme non choquable. Le taux d'utilisation de l'adrénaline n'est pas différent selon la cause de l'ACEH ($p=0,667$) ; 94,1% d'utilisation chez les causes cardiaque, 95,0% d'utilisation chez les causes neurologiques, 93,9% d'utilisation chez les causes respiratoires et 94,6% d'utilisation chez les causes médicales autres.

3.2.4.2. A quelle dose ?

Chez les 21 570 patients qui bénéficient d'une injection d'adrénaline, la médiane du ratio dose d'adrénaline/nombre d'injection est de 1 [1 ;1]. Il semble donc y avoir 1 mg par injection.

Si on s'intéresse à l'évolution des doses injectées et du nombre d'injections au cours du temps, on se rend compte qu'en 2013 et 2014 la médiane de la dose était supérieure à la médiane du nombre d'injections d'adrénaline (pour les deux années : dose=6 mg [4 ;10] et nombre d'injection=5 [3 ;9]). Entre 2015 et 2017 les médianes de doses et du nombre d'injections sont de 5.

3.2.4.3. Adrénaline et recommandations : Choquable, non choquable ?

Lorsque le rythme du patient est une asystolie, de l'adrénaline est injectée dans 95,0% des cas. Elle est injectée à 94,6% chez les rythmes sans pouls et à 88,5% chez les rythmes choquables (Figure 22).

La tendance est inversée avec l'amiodarone qui est injectée en complément de l'adrénaline dans 62,6% des cas chez les rythmes choquables, 14,7% chez les rythmes sans pouls et 9,3% chez les asystolies. En ce qui concerne les fibrinolytiques, les

bicarbonates et les expansions volémiques, on les retrouve plus souvent chez les rythmes choquables (respectivement 6,1%, 6,0% et 24,4%) que chez les rythmes sans pouls (respectivement : 3,8%, 3,6% et 22,9%) et les asystolies (respectivement : 2,1%, 2,6% et 15,4%).

Pour rappel, d’après les recommandations, chez les rythmes choquables, de l’adrénaline et de l’amiodarone doivent être injectés après 3 chocs inefficaces. Ainsi, si on sélectionne les patients qui avaient un rythme choquable et qui avaient eu plus de 3 chocs par le SMUR, de l’adrénaline était employée dans 96,6% des cas et de l’amiodarone dans 85,5% des cas.

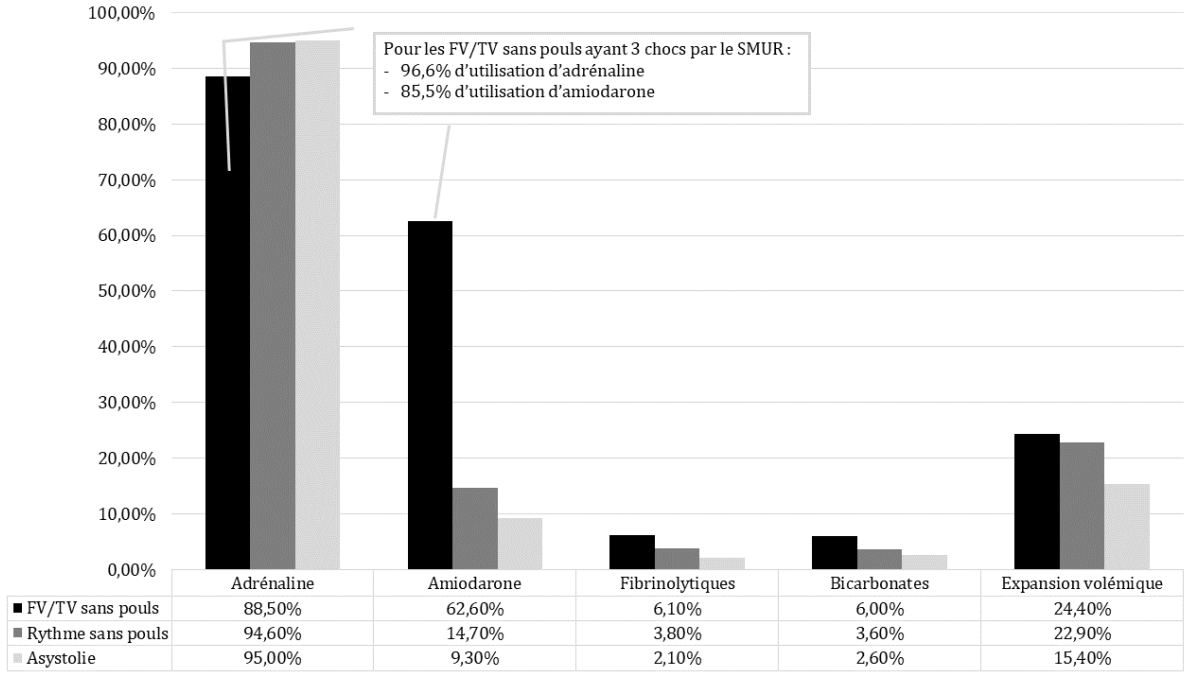


Figure 22. Utilisation des médicaments selon le rythme des patients

FV/TV : fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire

3.2.5. Evolution des pratiques

3.2.5.1. Les poses de voies

L'utilisation de la voie veineuse périphérique est assez stable, même si on constate une diminution d'environ 3% entre 2013 et 2017. L'emploi des voies endotrachéales et veineuses centrales a également diminué au cours du temps. Ces diminutions se sont faites au profit de l'utilisation de la voie intraosseuse qui a quasiment doublé au cours du temps (de 4,20% en 2013 contre 8,30% en 2017) (Figure 23).

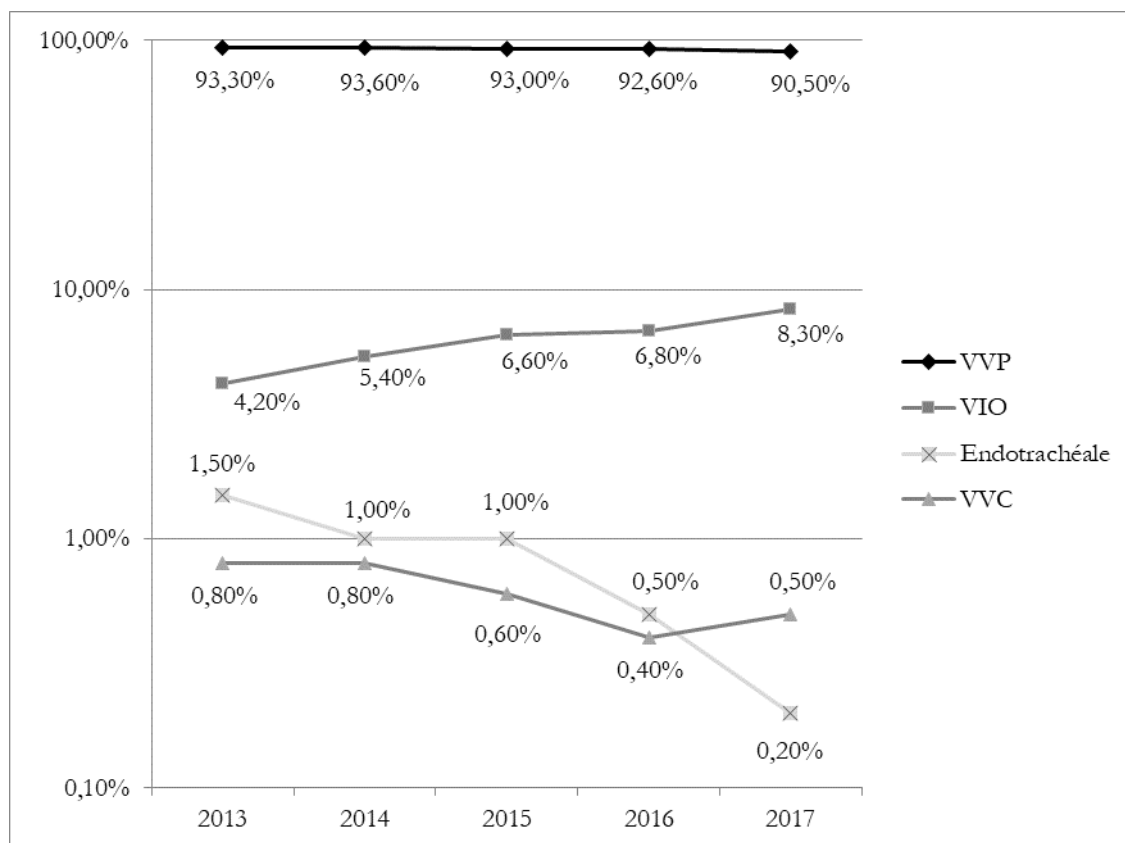


Figure 23. Evolution de l'utilisation des voies d'injection

VVP : voie veineuse périphérique, VIO : voie intraosseuse, VVC : voie veineuse centrale.

3.2.5.2. Les médicaments

Entre 2013 et 2017 (Tableau 7), l'utilisation d'adrénaline a baissé de trois points (95,4% en 2013 vs. 92,1% en 2017), des variations dans son utilisation sont observées au cours du temps ($p < 0,001$). L'utilisation d'amiodarone oscille entre 14,6% (en 2017) et 17,0% (en 2014) ($p = 0,015$). L'utilisation des fibrinolytiques fluctue au cours du temps mais reste faible (entre 2,2% et 3,3%, $p = 0,008$). L'utilisation des bicarbonates semble diminuer au cours du temps (respectivement entre 2013 et 2017 : de 5,0% à 1,8%).

Tableau 7. Utilisation des médicaments

	2013	2014	2015	2016	2017	p
Adrénaline	3 955 (95,4)	4 149 (95,1)	4 490 (94,6)	4 511 (93,7)	4 465 (92,1)	<0,001
Amiodarone	684 (16,5)	743 (17,0)	730 (15,4)	749 (15,6)	709 (14,6)	0,015
Fibrinolytique	122 (2,9)	142 (3,3)	150 (3,2)	120 (2,5)	107 (2,2)	0,008
Bicarbonates	209 (5,0)	164 (3,8)	137 (2,9)	110 (2,3)	89 (1,8)	<0,001

Les résultats sont exprimés en effectifs (fréquence en %)

3.3. Etude de l'efficacité de l'adrénaline

3.3.1. Adrénaline et rythme cardiaque

3.3.1.1. La population

Pour l'étude sur l'efficacité de l'adrénaline, 31 412 patients ont été inclus (Figure 20). Dans cette population, 12,9% des patients ont un rythme choquable (N=4 067), 78,8% présentaient une asystolie à l'arrivée du SMUR (N=24 764) et 8,2% un rythme sans pouls (N=2 581) (Figure 24). Chez les rythmes choquables, 86,1% des patients ont eu de l'adrénaline pendant leurs soins, chez les rythmes sans pouls 92,9% et chez les asystolies 93,1%.

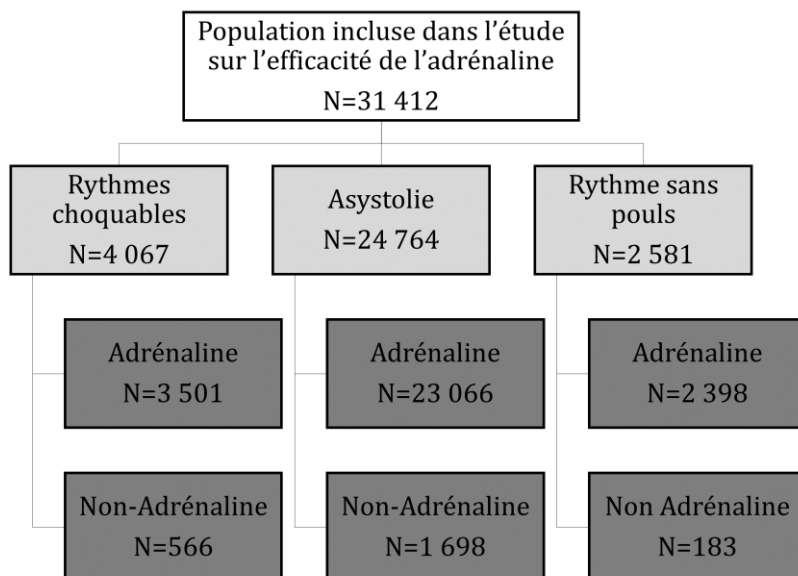


Figure 24. Population selon le rythme cardiaque

3.3.1.2. Détermination des facteurs de confusion

Pour les rythmes choquables, asystolies et rythmes sans pouls, une analyse univariée comparant le groupe Adrénaline et le groupe Non-Adrénaline a été réalisée afin

d'identifier les facteurs de confusion entre les groupes. Les résultats détaillés sont disponibles en Annexe 1 : détermination des facteurs de confusion. Sur les bases de cette étude et après expertise professionnelle, nous avons pu déterminer les facteurs de confusion dans chacun des groupes.

Pour les rythmes choquables, les 17 covariables choisies pour la création du score de propension sont : l'année de l'ACEH, le sexe du patient, le lieu de survenue de l'ACEH, la présence d'un témoin, le type de témoin, les antécédents cardiovasculaires, les antécédents respiratoires, la cause cardiaque, la RCP immédiate, le Massage Cardiaque Externe (MCE) pendant la RCPB, la ventilation pendant la RCPB, le choc pendant la RCPB, le délai entre T0 et l'arrivée du SMUR, le délai entre T0 et la RACS ou le décès du patient, le choc par le SMUR, l'intubation, la pose d'une voie d'injection.

Pour les asystolies, les 14 covariables sont : l'année de l'ACEH, l'âge du patient, le sexe du patient, la présence d'un témoin, le type de témoin, le diabète, l'absence d'antécédent, la cause cardiaque, la RCP immédiate, le choc pendant la RCPB, le délai entre T0 et la RACS ou le décès du patient, le choc par le SMUR, l'intubation et la pose d'une voie d'injection.

Pour les rythmes sans pouls, les 8 covariables sont : l'année de l'ACEH, la cause cardiaque, l'absence d'antécédent, le délai entre T0 et l'arrivée du SMUR, le délai entre T0 et la RACS ou le décès du patient, le choc par le SMUR, l'intubation et la pose d'une voie d'injection.

Tous les résultats de l'analyse non ajustée comparant les patients ayant reçu de l'adrénaline aux patients n'en ayant pas reçu sont présentés en Annexe 1 : détermination des facteurs de confusion.

3.3.1.3. Etude ajustée : appariement sur score de propension

3.3.1.3.1. Rythmes choquables

3.3.1.3.1.1. Création du score de propension et appariement

Sur les patients qui présentaient un rythme choquable, 5,5% ont été exclus lors de la création du score car ils avaient des données manquantes. Les 17 facteurs de confusion identifiés ont été inclus dans la régression logistique qui avait comme variable dépendante l'utilisation d'adrénaline. Ainsi, pour chaque patient, la probabilité de recevoir de l'adrénaline a été calculée. Nous avons apparié un patient du groupe Adrénaline avec un patient du groupe Non-Adrénaline en respectant un caliper de 0,2x l'écart type du score de propension. Ceci a conduit à la création de 459 paires de patients.

3.3.1.3.1.2. Qualité de l'ajustement

Les différences absolues standardisées (DAS) ont été calculées avant et après appariement sur le score de propension (Figure 25). Après appariement, toutes les DAS étaient inférieures à 0,1 (10%).

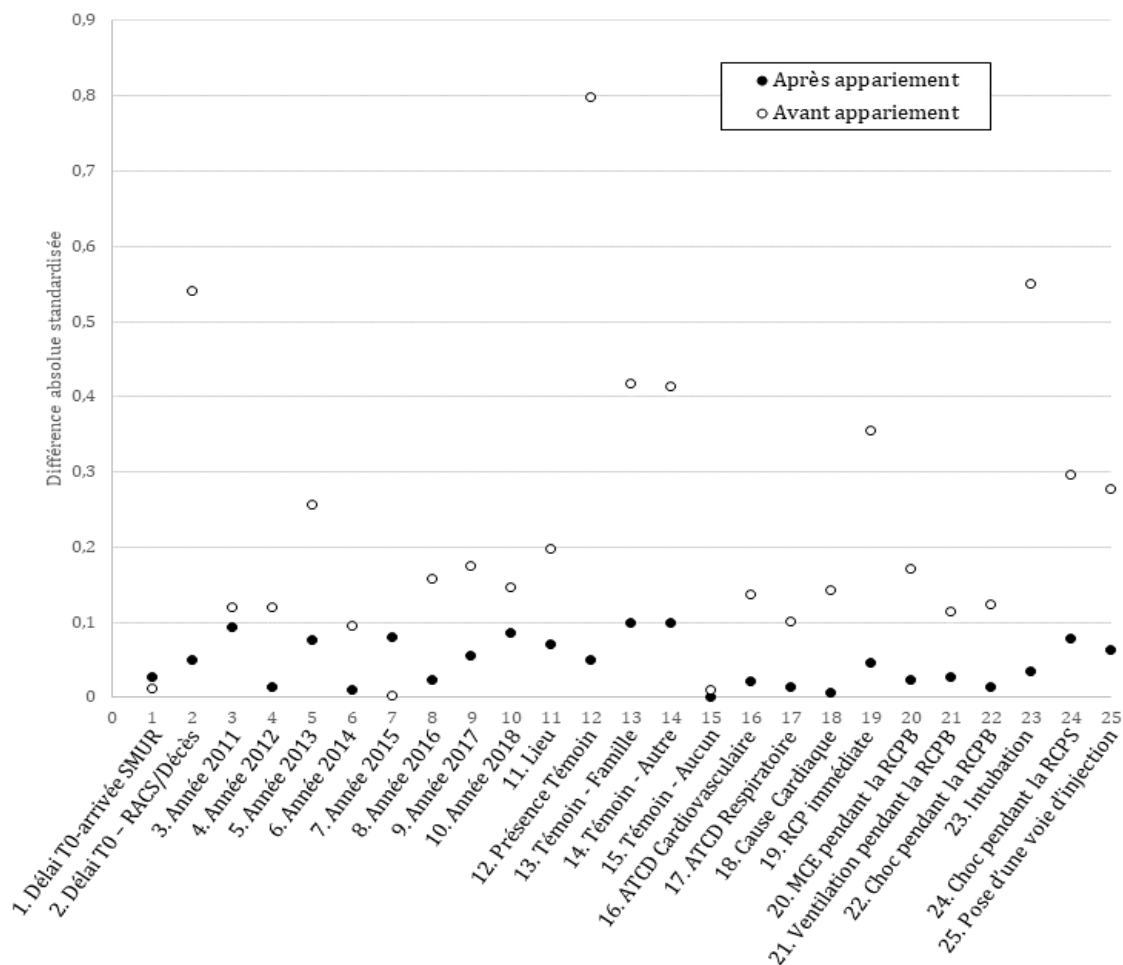


Figure 25. Différences absolues standardisées pour les rythmes choquables

T0 : heure de l'appel au 15/18/112, RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, ATCD : antécédent, RCP : réanimation cardiopulmonaire, MCE : massage cardiaque externe, RCPB : réanimation cardiopulmonaire de base, RCPs : réanimation cardiopulmonaire spécialisée.

3.3.1.3.2. Asystolie

3.3.1.3.2.1. Création du score de propension et appariement

Sur les patients qui présentaient une Asystolie, 1,2% ont été exclus lors de la création du score car ils avaient des données manquantes. Les 14 facteurs de confusion identifiés ont été inclus dans la régression logistique qui avait comme variable dépendante l'utilisation d'adrénaline. Ainsi, pour chaque patient, la probabilité de recevoir de l'adrénaline a été calculée. Nous avons apparié un patient du groupe Adrénaline avec un patient du groupe

Non-Adrénaline en respectant un caliper de 0,2xl'écart type du score de propension. Ceci a conduit à la création de 1 261 paires de patients.

3.3.1.3.2.2. Qualité de l'ajustement

Les différences absolues standardisées (DAS) ont été calculées avant et après appariement sur le score de propension (Figure 26). Après appariement, toutes les DAS étaient inférieures à 0,1 (10%).

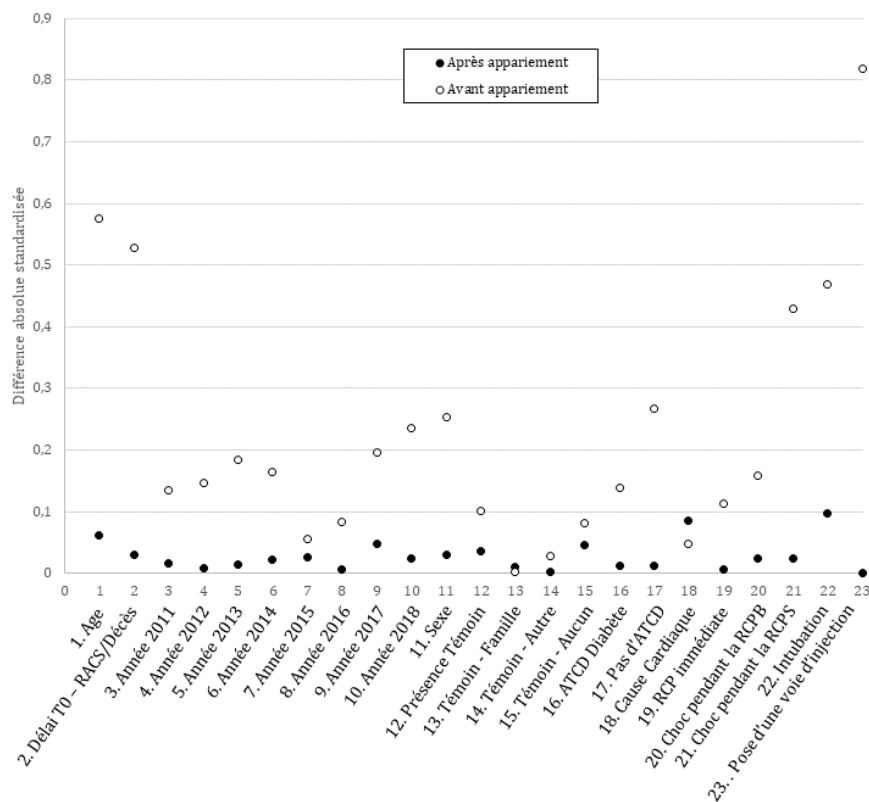


Figure 26. Différences absolues standardisées pour les asystolies

T0 : heure de l'appel au 15/18/112, RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, ATCD : antécédent, RCP : réanimation cardiopulmonaire, RCPB : réanimation cardiopulmonaire de base, RCPS : réanimation cardiopulmonaire spécialisée.

3.3.1.3.3. Rythme sans pouls

3.3.1.3.3.1. Création du score de propension et appariement

Sur les patients qui présentaient une Asystolie, 1,7% ont été exclus lors de la création du score car ils avaient des données manquantes. Les 8 facteurs de confusion identifiés ont

été inclus dans la régression logistique qui avait comme variable dépendante l'utilisation d'adrénaline. Ainsi, pour chaque patient, la probabilité de recevoir de l'adrénaline a été calculée. Nous avons apparié un patient du groupe Adrénaline avec un patient du groupe Non-Adrénaline en respectant un caliper de 0,2x l'écart type du score de propension. Ceci a conduit à la création de 153 paires de patients.

3.3.1.3.3.2. Qualité de l'ajustement

Les différences absolues standardisées (DAS) ont été calculées avant et après appariement sur le score de propension (Figure 27). Après appariement, toutes les DAS étaient inférieures à 0,1 (10%) hormis l'année 2016, 2017 et 2018 (0,167 7, 0,148 3 et 0,154 8) qui restent en dessous du seuil de 0,2 (20%).

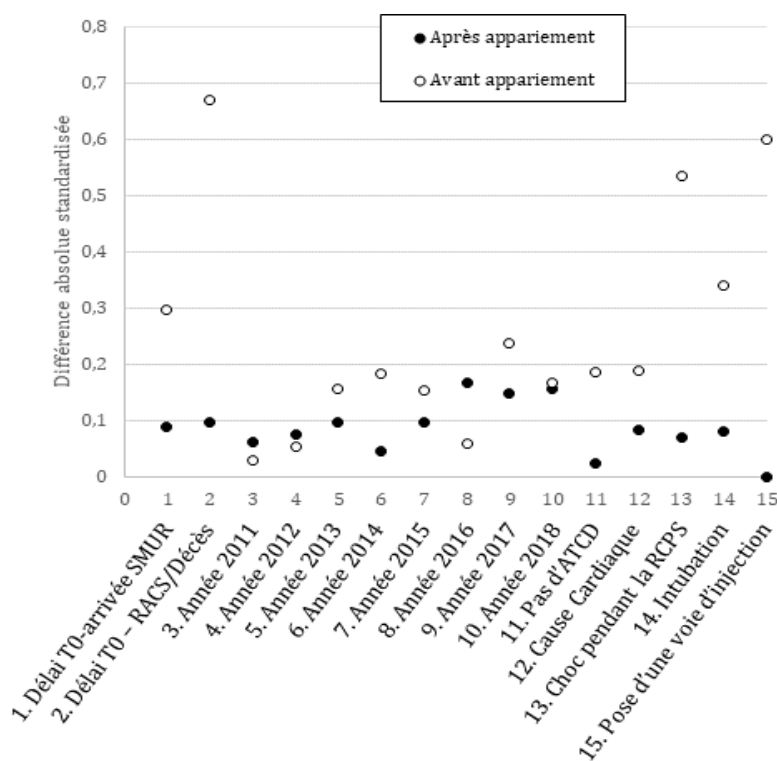


Figure 27. Différences absolues standardisées pour les rythmes sans pouls

T0 : heure de l'appel au 15/18/112, RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, ATCD : antécédent, RCP : réanimation cardiopulmonaire, RCPS : réanimation cardiopulmonaire spécialisée.

3.3.1.4. Devenir des patients en fonction du rythme

3.3.1.4.1. Rythmes choquables

Concernant les patients qui présentaient un rythme choquable à l'arrivée du SMUR (Figure 28), sur la survie à J30, on observe un effet délétère de l'adrénaline (25,9% vs. 71,7%, OR=0,118 [0,080 ;0,724]). Le même phénomène est observé sur la RACS et la survie à J0 (respectivement : 72,3% vs. 86,9%, OR=0,316 [0,211 ;0,474] et 61,9% vs. 85,8%, OR=0,197 [0,130 ;0,198]). Chez les survivants à 30 jours, aucune différence sur le devenir neurologique n'était observée (CPC 1-2 : 84,8% vs. 93,8%, OR: 0,571 [0,240 ;1 362]).

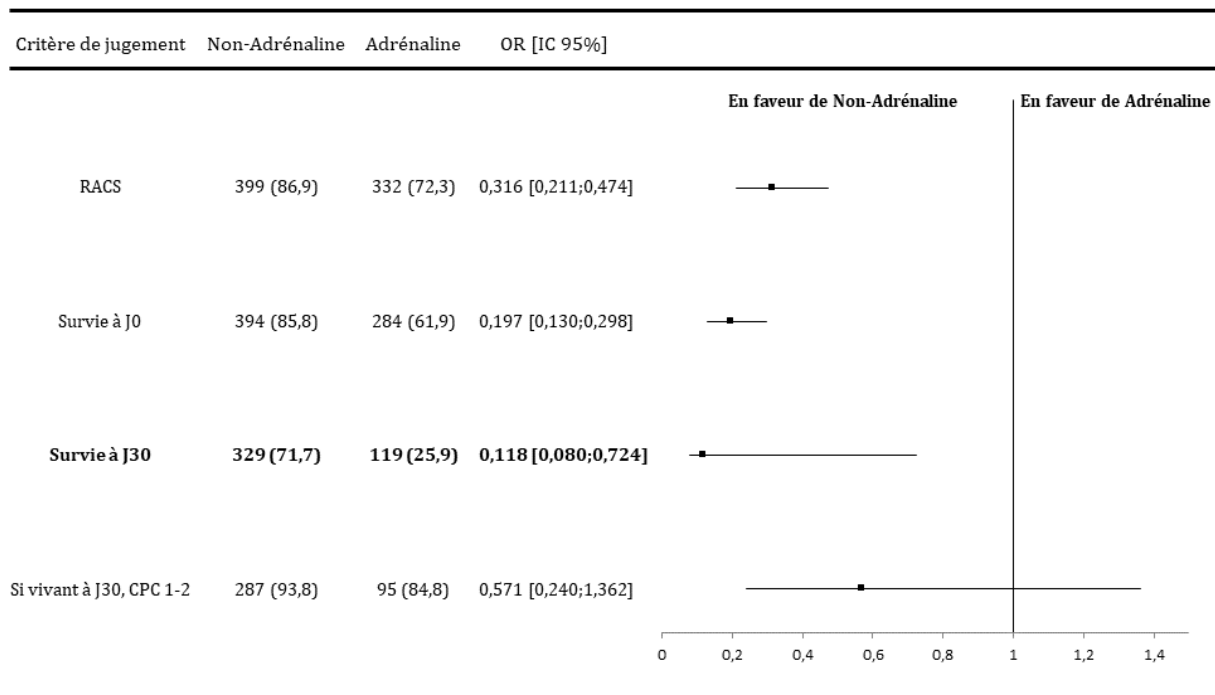


Figure 28. Survie chez les patients qui présentaient un rythme choquable

RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : survie à l'admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque ou à la sortie de réanimation, CPC : cerebral performance categories.

3.3.1.4.2. Asystolie

Chez les patients qui présentaient une asystolie à l'arrivée du SMUR, trente jours après l'ACEH, l'adrénaline semble être associée à une moins bonne survie (1,5% vs. 7,5%,

OR=0.202 [0,123 ;0,333]). L'adrénaline semblait avoir un effet bénéfique sur la RACS et la survie à l'admission à l'hôpital (J0) (respectivement : 27,2% vs. 16,8%, OR=1 845 [1 518 ;2 244] et 20,5% vs. 15,3%, OR=1 433 [1 164 ;1 766]) (Figure 29). Concernant le devenir neurologique, le taux de bon pronostic neurologique est plus bas dans le groupe adrénaline (72,2% vs. 89,0%).

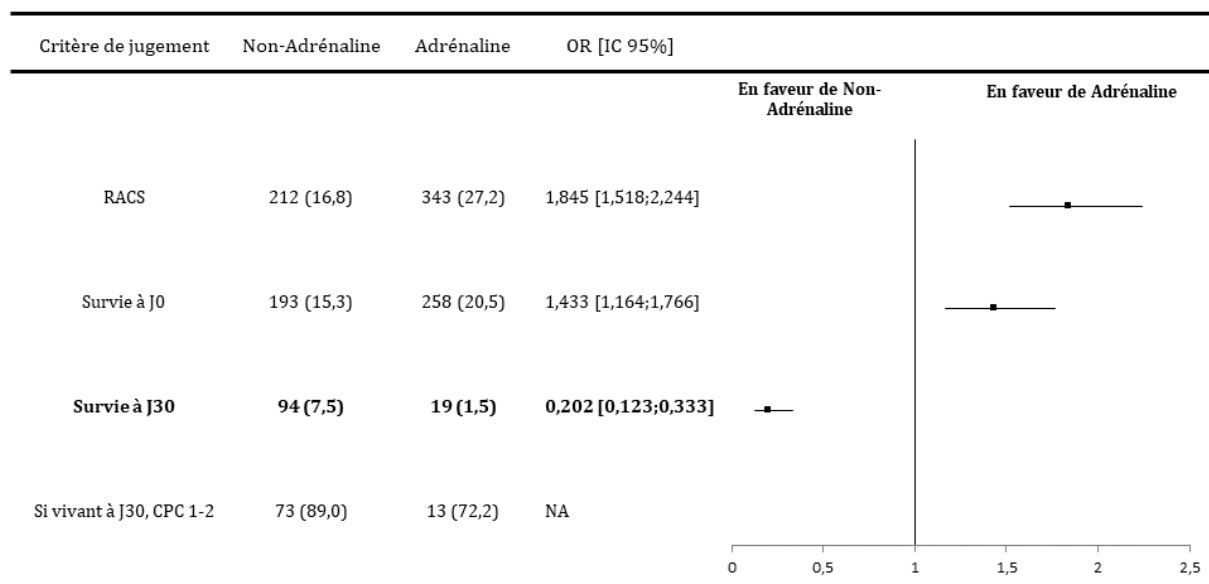


Figure 29. Survie chez les patients qui présentaient une asystolie

RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : survie à l'admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque ou à la sortie de réanimation, CPC : cerebral performance categories.

3.3.1.4.3. Rythme sans pouls

Chez les patients qui présentaient un rythme sans pouls à l'arrivée du SMUR, l'adrénaline semble être associée à moins de survie à 30 jours (7,8% vs. 26,1%, OR=0,222 [0,103 ;0,478]) (Figure 30). Aucune différence de survie en termes de RACS et de survie à J0 n'était observée entre les patients qui avaient eu de l'adrénaline et ceux qui n'en avaient pas reçu (respectivement : 57,5% vs. 49,0%, OR=1 542 [0,922 ;2 577]) et 45,8% vs. 46,6%, OR=0,971 [0,606 ;1 557]). Concernant le devenir neurologique, le taux de bon devenir neurologique est plus faible chez les patients qui ont reçu de l'adrénaline (75,0% vs. 91,9%).

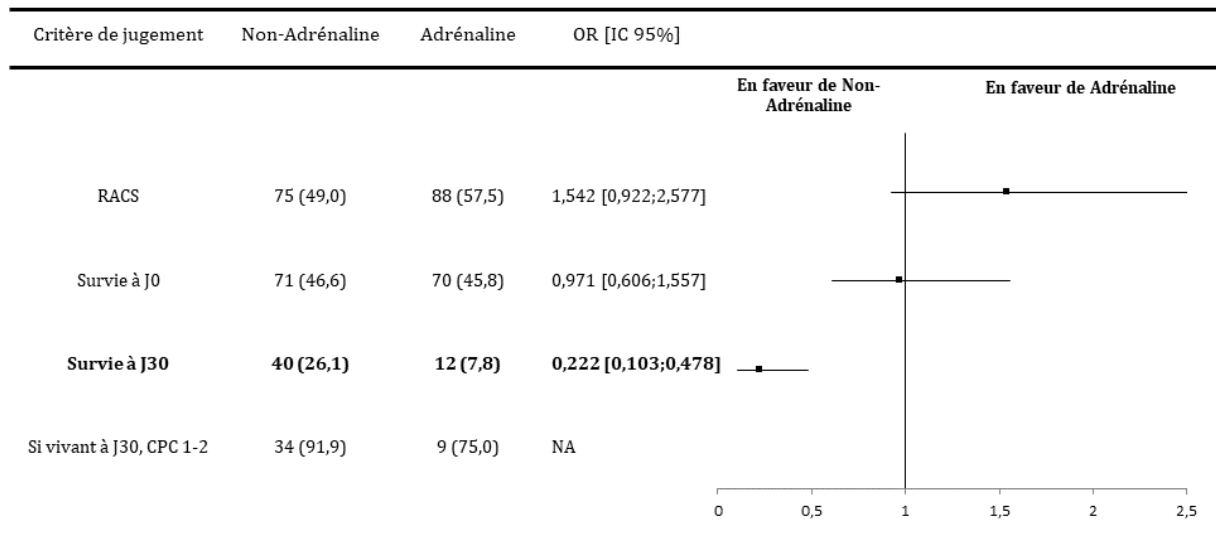


Figure 30. Survie chez les patients qui présentaient un rythme sans pouls

RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : survie à l'admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque ou à la sortie de réanimation, CPC : cerebral performance categories.

3.3.2. Adrénaline et délai d'injection

3.3.2.1. Population

Comme indiqué sur la Figure 31, sur les 28 965 patients qui avaient bénéficié d'une injection d'adrénaline pendant leur prise en charge SMUR, 1,3% des patients l'ont reçue entre 0 et 5 min, 3,3% entre 6 et 10 min, 24,7% entre 11 et 19 minutes, 37,3% des patients entre 20 et 29 min et finalement 33,5% des patients au-delà de 29 min.

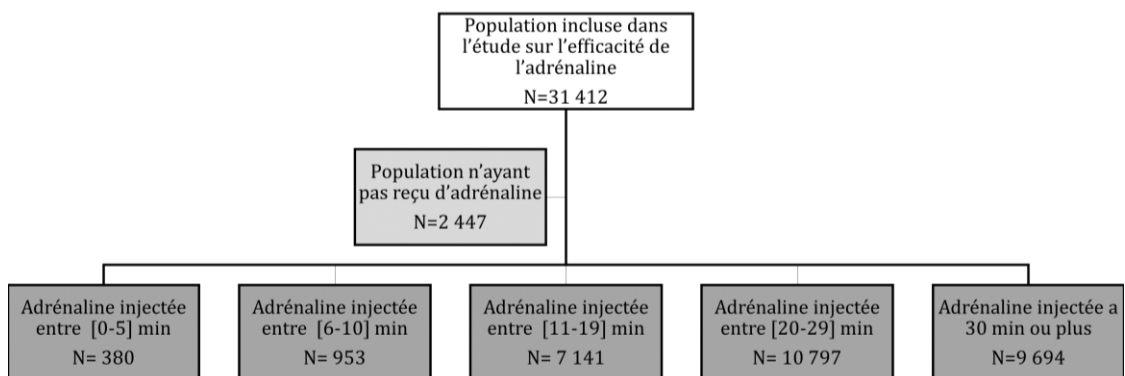


Figure 31. Flow chart selon le délai d'injection d'adrénaline

3.3.2.2. Efficacité de l'adrénaline selon le délai d'injection

Concernant la survie à J30, après 10 minutes, les taux ne cessaient de diminuer pour atteindre 2,4% au délai de 30 minutes et plus. Concernant la RACS, plus le délai augmentait, plus le taux de survenue de RACS diminuait (de 32,6% à 25,8%). Si on s'intéresse à la survie à J0, elle stagnait à 28,4% entre 0 et 20 min, passé ce délai, la survie diminuait. Concernant le devenir neurologique, contrairement aux variables de survie, une pente nette n'est pas observée, les taux semblent fluctuer sans association évidente avec le temps (Figure 32).

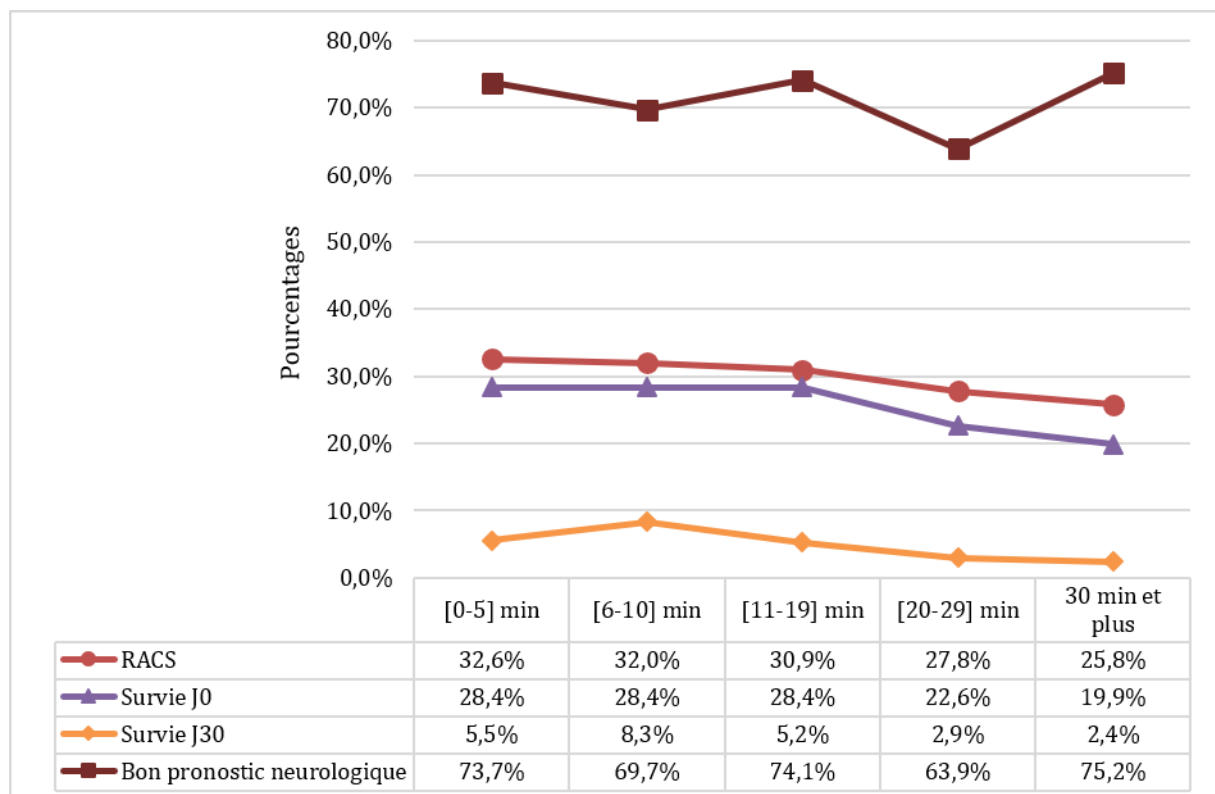


Figure 32. Effet du délai d'injection sur la survie et le devenir neurologique

RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : survie à l'admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque ou à la sortie de réanimation.

3.3.3.Adrénaline et dose cumulée

3.3.3.1. Population

La Figure 33 illustre les effectifs des 10 sous-groupes de doses d'adrénaline injectées. Le plus petit groupe en termes d'effectif est celui des patients ayant reçu 9 mg d'adrénaline (N=896). Le plus grand groupe en termes d'effectif est celui ayant reçu 10 mg ou plus durant leurs soins (N=7 909).

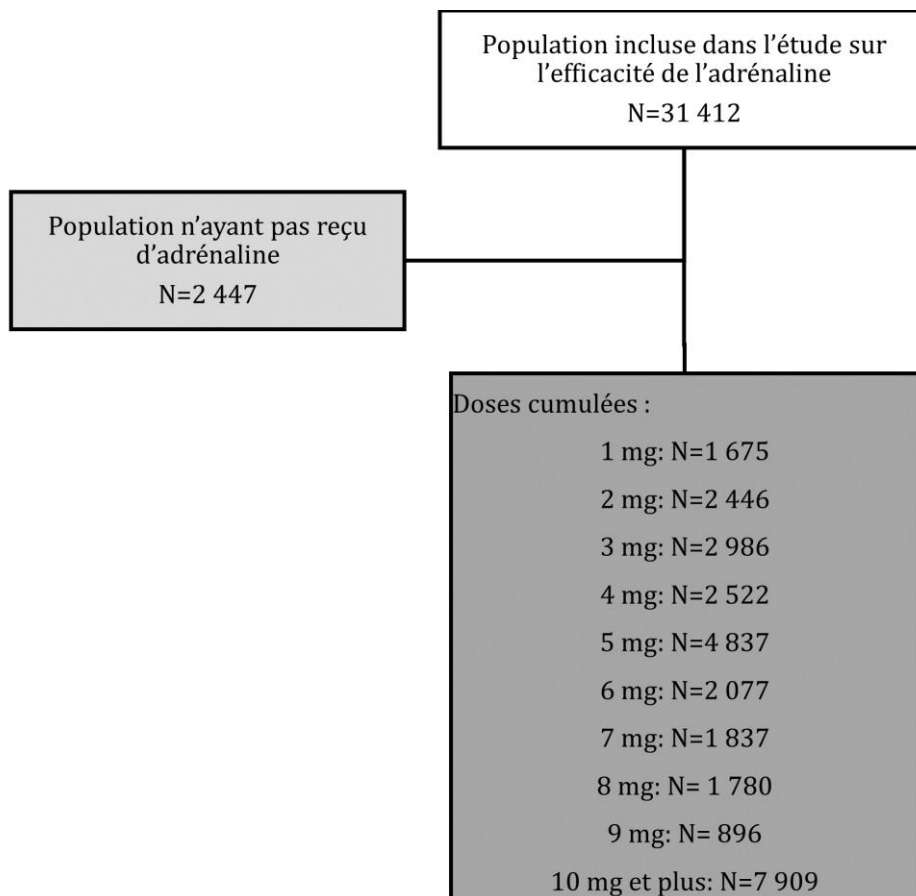


Figure 33. Flow chart des doses cumulées injectées

3.3.3.2. Efficacité de l'adrénaline selon les doses cumulées injectées

D'après la Figure 34, plus les doses d'adrénaline augmentaient, plus la survie diminuait, hormis pour la dose de 5 mg pour laquelle une rupture de tendance est observée.

Concernant la survie à J30, au-delà de 3 mg, moins de 5% de survie était observé. Les taux allaient de 15,2% de survie (dose de 1 mg) à 1,1% (doses de 10 mg ou plus). Pour la survenue d'une RACS, les taux varient de 55,9% (pour 1 mg) à 16,2% (pour 10 mg ou plus). Concernant la survie à J0, le taux de survie le plus élevé était observé dans le groupe des patients ayant reçu 1 mg (51,8%) et le taux de survie le plus faible était dans le groupe des patients ayant reçu 5 mg d'adrénaline (13,6%). Concernant le bon devenir neurologique, les taux fluctuent entre 76,7% pour le groupe de 1 mg à 58,6% pour la dose de 7 mg.

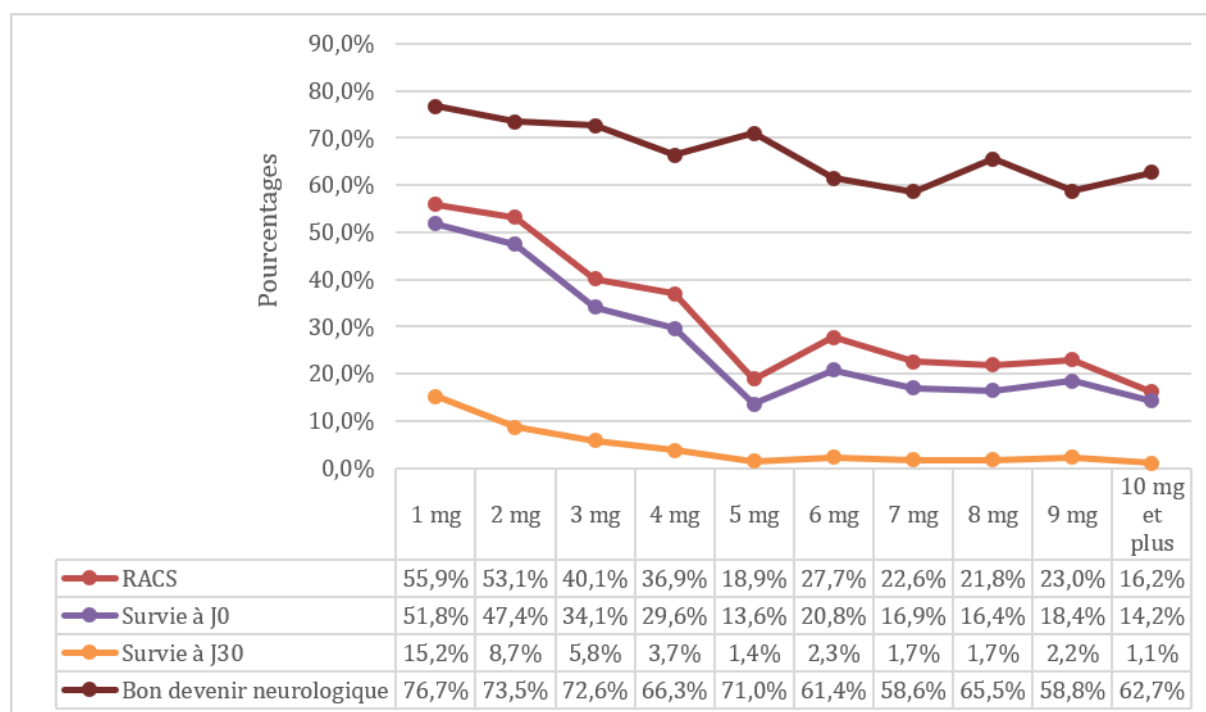


Figure 34. Efficacité de l'adrénaline selon la dose cumulée injectée

RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : survie à l'admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque ou à la sortie de réanimation.

3.3.4. Analyse par croisement de strates

L'analyse par croisement de strate est importante car elle permet d'appréhender l'effet combiné des trois facteurs décrits comme importants dans la littérature (rythme cardiaque, délai d'injection et dose cumulée injectée). Cependant, malgré l'utilisation de données issues d'un registre de grande taille (le plus important en volume en Europe), les effectifs résultants de ces croisements sont faibles. Les résultats ainsi obtenus doivent être appréhendés avec prudence.

3.3.4.1. Devenir des patients des sous-groupes Adrénaline

Les trois strates ont été croisées. Ainsi, les populations appariées des rythmes choquables, asystolies et rythmes sans pouls, ont été scindées dans un premier temps selon le délai (délai d'injection d'adrénaline). Puis, dans un second temps, les sous-groupes créés ont été scindés selon la dose cumulée injectée (total de 150 sous-groupes). Ainsi, pour chacun des 150 sous-groupes, les taux de RACS, survie à J0, survie à J30 et de bon pronostic neurologique ont été calculés. Pour des raisons de lisibilité et de simplicité, seuls les résultats concernant le critère de jugement principal (la survie à J30) sont décrits dans le texte. Néanmoins, la description complète pour les critères de jugement secondaires est disponible en « Annexe 2 : Résultats du croisement des 3 strates : rythme du patient, délai d'injection adrénaline et dose cumulée injectée ».

En ce qui concerne la survie à 30 jours, les résultats détaillés par sous-groupes sont disponibles sur la Figure 35. Pour le groupe des patients qui présentait un rythme choquable, le taux de survie semblait diminuer lorsque le délai d'injection d'adrénaline augmente (exception pour le groupe de délai de 20-29 minutes qui a le taux le plus bas).

La survie variait donc de 40% pour le groupe qui recevait une injection entre 0 et 5 minutes après l'ACEH jusqu'à 23,4% pour le groupe de 30 minutes et plus.

Lorsque les trois strates étaient croisées, plusieurs sous-groupes avaient des taux de survie à J30 de 0% (11 sur les 46 sous-groupes) :

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 0 et 5 min, les patients qui avaient une dose cumulée de 3,7 et 9 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 6 et 10 min : les patients qui avaient une dose cumulée de 6, 7 et 10 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 11 et 19 min, les patients qui avaient reçu une dose cumulée de 7 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 20 et 29 min, les patients qui avaient reçu une dose cumulée supérieure ou égale à 5 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline à 30 min ou plus : les patients qui avaient reçu une dose cumulée de 6, 7 et 8 mg.

Chez les asystolies, lorsque les trois strates étaient croisées, plusieurs sous-groupes avaient des taux de survie à J30 de 0% (37 sous-groupes sur les 50) :

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 0 et 5 min, tous les sous-groupes sauf celui ayant eu une dose de 2 mg (un survivant).
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 6 et 10 min : tous les sous-groupes sauf ceux de 1 mg et 10 mg (2 survivants).
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 11 et 19 min : tous les sous-groupes sauf ceux de 1 et 3 mg (respectivement 5,7% et 1,6%).
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 20 et 29 min : tous les sous-groupes sauf ceux de 1, 2, 3 et 5 mg (respectivement : 8,2%, 3,8%, 2,2% et 1,4%).

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline à 30 min ou plus : tous les sous-groupes sauf ceux de 1 et 5 mg (respectivement 3,3% et 1,7%).

Pour le groupe de patients qui présentait un rythme sans pouls à l'arrivée du SMUR, plusieurs sous-groupes avaient des taux de survie à J30 de 0% :

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 0 et 5 min, tous les sous-groupes sauf celui de 1 mg (1 survivant).
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 6 et 10 min, tous les sous-groupes.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 11 et 19 min, tous les sous-groupes sauf de 1, 2 et 3 mg (respectivement 3, 1 et 1 survivants).
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 20 et 29 min, tous les sous-groupes sauf ceux de 1 et 3 mg (dans les deux sous-groupes 2 survivants).
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline à 30 min ou plus : tous les sous-groupes sauf ceux de 2 et 3 mg (dans les deux sous-groupes, 1 survivants).

Globalement, à partir d'une dose cumulée de 5 mg, la survie est quasiment toujours nulle.

Survie J30 – Groupe Adréraline

	Choquable 119 (25,9)					Asystolie 19 (1,5)					Rythme sans pouls 12 (7,8)					
	[0-5] min 6 (40,0)	[6-10] min 14 (40,0)	[11-19] min 49 (32,0)	[20-29] min 24 (16,6)	≥ 30 min 26 (23,4)	[0-5] min 1 (4,2)	[6-10] min 2 (3,1)	[11-19] min 4 (1,0)	[20-29] min 10 (2,2)	≥ 30 min 2 (0,7)	[0-5] min 1 (20,0)	[6-10] min 0 (0,0)	[11-19] min 5 (9,1)	[20-29] min 4 (6,6)	≥ 30 min 2 (6,9)	
	1 mg →	2(100)	5(83,3)	15(65,2)	9(50,0)	14(66,7)	0(0,0)	1(20,0)	3(5,7)	4(8,2)	1(3,3)	1(50,0)	NA	3(37,5)	2(16,7)	
2 mg →	1(50,0)	1(33,3)	8(44,4)	10(47,6)	2(28,6)	1(14,3)	0(0,0)	0(0,0)	3(3,8)	0(0,0)	NA	NA	1(11,1)	0(0,0)	1(25,0)	← 2 mg
3 mg →	0(0,0)	4(66,7)	12(42,9)	3(18,8)	2(28,6)	0(0,0)	0(0,0)	1(1,6)	2(2,2)	0(0,0)	0(0,0)	NA	1(11,1)	2(28,6)	1(12,5)	← 3 mg
4 mg →	1(50,0)	2(100)	8(40,0)	2(20,0)	4(36,4)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	NA	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	← 4 mg
5 mg →	1(50,0)	1(25,0)	2(15,4)	0(0,0)	2(14,3)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(1,4)	1(1,7)	0(0,0)	NA	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	← 5 mg
6 mg →	NA	0(0,0)	2(18,2)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	NA	NA	0(0,0)	0(0,0)	NA	← 6 mg
7 mg →	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	NA	NA	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	← 7 mg
8 mg →	NA	1(100)	1(11,1)	0(0,0)	0(0,0)	NA	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	NA	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	NA	← 8 mg
9 mg →	0(0,0)	NA	NA	0(0,0)	1(50,0)	NA	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	NA	NA	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	← 9 mg
10 mg →	1(50,0)	0(0,0)	1(3,7)	0(0,0)	1(3,8)	0(0,0)	1(7,7)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	← 10 mg

Figure 35. Résultats des taux de survie à J30 par croisement de strates dans le groupe Adréraline

Les résultats sont exprimés en « effectif(pourcentage) »

3.3.4.2. Comparaison du groupe Adrénaline avec le groupe Non-Adrénaline par croisement de strates

3.3.4.2.1. Devenir des patients des sous-groupes Non-Adrénaline

Tous les taux de survie par croisement de strates précédemment présentés pour le groupe Adrénaline ont, par la suite, été comparés avec une référence du groupe Non-Adrénaline. Ainsi, pour calculer cette référence, un croisement de strates dans le groupe Non-Adrénaline a été réalisé. Son obtention résulte de la séparation des patients selon le rythme cardiaque (patients Non-Adrénaline issus de l'appariement sur score de propension), dans chacun des groupes de rythme, séparation des patients selon le délai d'arrivée du SMUR. Dans ces derniers sous-groupes de délai d'arrivée du SMUR, les taux de RACS, survie à J0, survie à J30 et devenir neurologiques ont été calculés. Les résultats de ces derniers sous-groupes ont servi de référence pour la comparaison. Les résultats complets sont disponibles en « Annexe 3 : Croisement de strates pour le groupe Non-Adrénaline ».

Pour chacun des critères de jugement, les taux de survie et de devenir neurologique des sous-groupes de patients Adrénaline ont été comparés avec les résultats références du groupe Non-Adrénaline. Ainsi, lorsque le taux était supérieur dans le groupe Adrénaline, un bénéfice de l'adrénaline était conclu, lorsqu'il était inférieur, on considère un effet délétère de l'adrénaline, lorsque les taux sont égaux, on considère que le sous-groupe est neutre.

3.3.4.2.2. Survie à J30

Concernant la survie à J30 dans les croisements de strates (Figure 36) :

- Dans le groupe des rythmes choquables : pour 4 sous-groupes un bénéfice de l'adrénaline était observé. A partir de la dose cumulée de 5 mg, la plupart des sous-groupes ne présentaient aucun survivant.
- Dans le groupe des asystolies, 2 sous-groupes montraient un bénéfice de l'adrénaline. A partir de 4 mg d'adrénaline, seuls 3 sous-groupes présentaient chacun 1 survivant.
- Dans le groupe des rythmes sans pouls, seuls 3 sous-groupes présentaient des bénéfices de l'adrénaline. A partir de la dose de 4 mg, plus aucun survivant n'était observé.

Les résultats complets de cette comparaison concernant la RACS, la survie à J0 et le devenir neurologique sont détaillés respectivement en Annexe 4 : Comparaison des croisements de strates sur la RACS, Annexe 5 : Comparaison des croisements de strates sur la survie à J0, Annexe 6 : Comparaison des croisements de strates sur le devenir neurologique à J30.

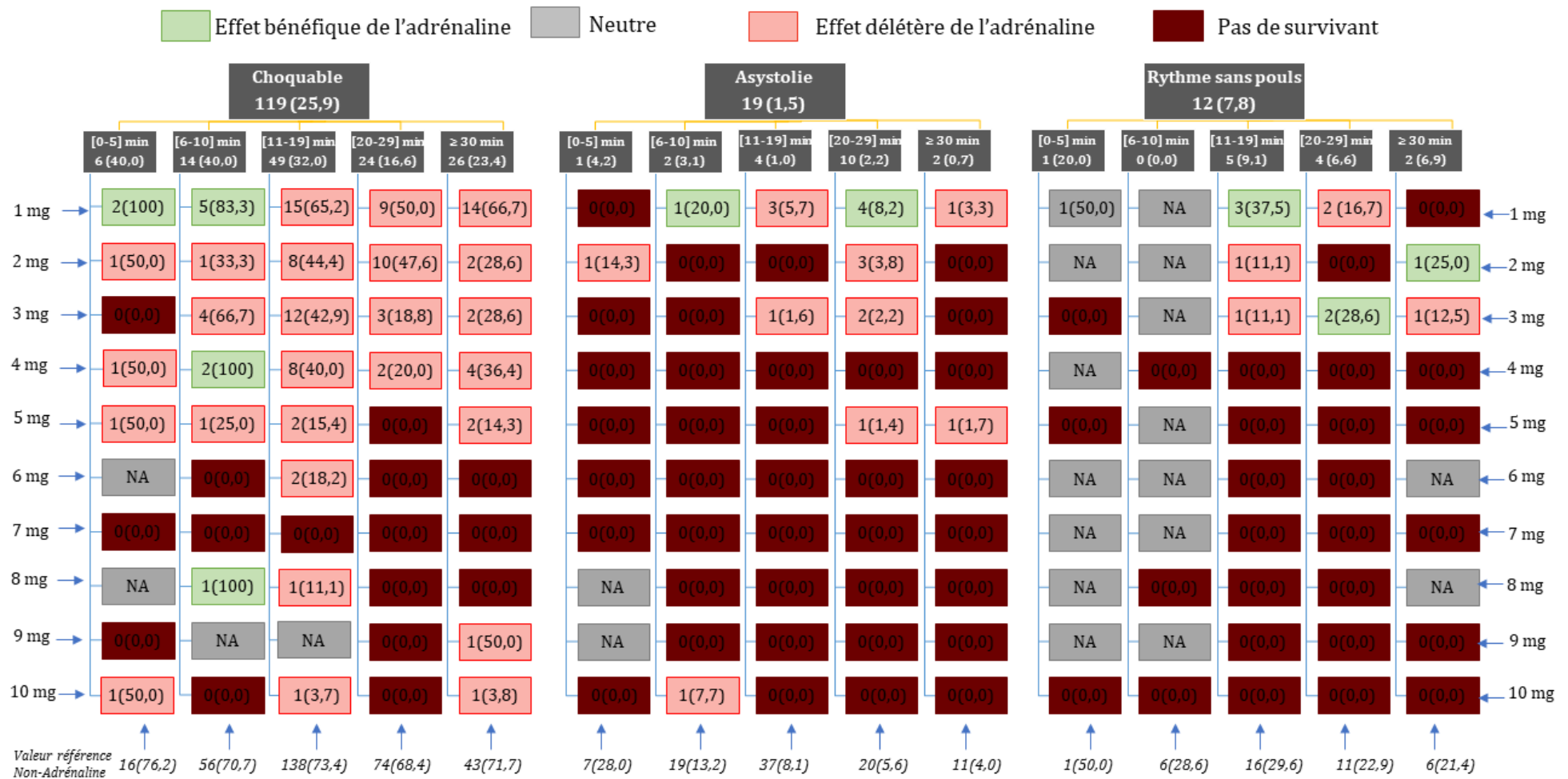


Figure 36. Comparaison des croisements de strates entre les groupes Adrénaline et Non-Adrénaline sur la survie à J30

Les résultats sont exprimés en « effectif(pourcentage) »

Les résultats dans les cases colorées sont les résultats du croisement de strates pour le groupe Adrénaline, ils ont été mis en parallèle avec la valeur référence du groupe Non-Adrénaline indiquée en bas de chaque colonne. Cette valeur de référence est issue du croisement rythme cardiaque et délai d'arrivée du SMUR pour le groupe Non-Adrénaline.

4. Discussion

4.1. Epidémiologie

Notre étude est la première à l'échelle nationale à décrire d'un point de vue épidémiologique les pratiques de prise en charge des patients adultes victimes d'ACEH d'origine médicale. En termes de caractéristiques des patients, de prise en charge, en particulier d'utilisation de l'adrénaline et de survie. Ces résultats sont originaux et à notre connaissance n'ont jamais été présentés sur une population exhaustive (représentant une population à risque de plus de 13 000 000 d'individus).

4.1.1. La population étudiée

La population des patients victimes d'ACEH incluse dans notre étude présente des ACEH d'origine médicale réanimés par le SMUR. Seuls les patients majeurs ont été inclus. La population utilisée est celle du registre national français sur l'ACEH (le RéAC) [176]. Les caractéristiques descriptives de notre population sont semblables à celles retrouvées dans la littérature. En effet, comme dans notre étude, les populations de victimes d'ACEH françaises reportées dans la littérature sont âgées d'environ 65 ans [171,176]. Ce constat est également retrouvé au niveau international [131,137,163,177]. Comme dans notre étude, la littérature reporte dans près de 75% des ACEH une étiologie cardiaque [163]. De plus, dans notre étude les ACEH survenaient dans plus de 70% des cas à domicile. Ce même constat est également décrit dans la littérature [178].

Dans notre étude, l'incidence française annuelle calculée pour des ACEH médicaux adultes réanimés par le SMUR était de 35,70/100 000 habitants, ceci représente près de 24 000 victimes. Cette incidence est conforme aux résultats épidémiologiques précédemment observés en France dans l'étude de Luc *et al.* [171]. L'incidence observée dans notre étude est difficilement comparable avec celles observées dans les principaux travaux internationaux [165,179]. En effet, les critères d'inclusions spécifiques aux différentes études ne permettent pas une comparaison rigoureuse. Notre étude a permis de déterminer que chaque année en France plus de 23 000 victimes d'ACEH d'origine médicale recevaient une injection d'adrénaline. Cette incidence n'a jamais été calculée par ailleurs.

Au sein de notre population, la survie était extrêmement faible. En effet, le taux de survie à J30 avoisine 5%, cependant, 78,7% des survivants présentent un bon devenir neurologique. Ces taux de survie sont retrouvés également à l'étranger, par exemple aux États-Unis, la survie observée varie entre 3,4% et 22,0% [180] ou encore entre 1,1% et 30,8% en Europe [165]. On sait que ces taux de survie sont conditionnés par des facteurs dits « pronostics » de survie qu'il est important d'appréhender [181]. D'ailleurs, les maillons de la chaîne de survie font partie de ces facteurs pronostics, en effet, la RCPB (rapidité de l'alerte, la prise en charge par le témoin et la défibrillation rapide) et la RCPS (prise en charge par le SMUR) sont des facteurs impactant fortement la survie [182].

Notre étude s'intéresse principalement au dernier maillon de la chaîne de survie. Effectivement l'injection d'adrénaline fait partie de la RCPS. Ainsi, il nous faut discuter des trois premiers maillons de la chaîne de survie, car ils conditionnent l'efficacité du dernier. Nous pourrions alors répondre à notre problématique sur l'efficacité de l'adrénaline.

4.1.2. Les 3 premiers maillons de la chaîne de survie : la

RCPB

Le premier maillon de la chaîne de survie, la prise en charge du patient par le témoin, est extrêmement important. Deakin *et al.* rapporte que les 4 maillons de la chaîne de survie ne sont pas équivalents en ce qui concerne leur impact sur la survie du patient [61]. En effet, la rapidité de la reconnaissance de l'ACEH et de la réalisation du massage cardiaque par le premier témoin sont les plus impactant [61]. Ainsi, les maillons les plus significatifs pour optimiser les chances de survie ont pour principal acteur le témoin. Un investissement sur la formation du grand public aux gestes qui sauvent semble donc être essentiel. En plus de l'impact positif de la réanimation du témoin sur la survie, elle est également cout efficace avec un ratio de cout-efficacité évalué à 48 044 dollars américains par QALY (Quality Adujsted Life Years = années de vie pondérées par la qualité) [183].

Dans notre étude, nous observons que malgré la présence d'un témoin dans environ 70% des cas, une réanimation était entreprise dans seulement 50% des cas. Le défibrillateur était utilisé dans près de 10% des cas par le témoin.

Comme dans la littérature, nous observons un taux de réanimation par le témoin qui pourrait être augmenté [184]. Les programmes de sensibilisation aux gestes qui sauvent et notamment à l'utilisation des défibrillateurs entièrement automatiques (DEA) ont débuté dans les années 1990 en Amérique du Nord. Ces programmes se sont par la suite déployés partout jusque dans notre pays. En France, la densité des DEA est de 22/100 000 habitants/1 000 km² [185]. Une récente étude de Karam *et al.* observe qu'en France, la corrélation entre l'implémentation des DEA et le niveau de formation aux gestes qui sauvent de la population est très faible (coefficient de corrélation=0,25) [185]. On note donc une faiblesse lors de la mise en œuvre des programmes de sensibilisation à la

réanimation, qui doivent, pour être efficaces, passer par les étapes : 1. installation des DEA, 2. information du public susceptible d'en avoir l'utilité et 3. formation aux gestes qui sauvent des personnes vivant dans la zone concernée. Notre étude est le reflet que, malgré 30 ans de recul depuis le début des programmes de formations, les initiatives ne sont pas suffisamment fructueuses. Cependant, le cadre légal autorisant les personnes non médecins à utiliser les DEA date de 2007. Il est donc très récent et son application efficace est encore en pleine évolution. De plus, notre pays n'est pas le seul à faire ce constat concernant l'utilisation des DEA, le Japon relève 10% d'utilisation du DEA [186], 1,9% au Danemark [187] ou encore 2,3% en Angleterre [35].

La plupart des experts s'accordent pour dire que des marges de progression existent encore concernant l'implémentation des 3 premiers maillons de la chaîne de survie. Ceci permettrait une amélioration substantielle des taux de survie.

4.1.3. Les délais d'intervention

Le délai médian entre l'ACEH et le premier geste de réanimation (no-flow) observé dans notre étude est de 10 minutes. Ce délai suggère une probabilité de survie faible. En effet, une minute sans geste de réanimation représente 7 à 10% de chance de survie en moins pour la victime [55]. Ce délai de No-Flow sur une population française a déjà été étudié dans une précédente étude d'Adnet *et al.* [188]. Cette étude montrait notamment que le délai de No-Flow conditionnait énormément la survie. Ceci justifie en partie le faible taux de survie consécutif à un ACEH en France.

La durée de no-flow observé dans notre étude est également une piste d'explication à la sous-représentation du rythme choquable (environ 10% dans notre étude). Effectivement, 80 à 90% des patients présenteraient un rythme choquable

immédiatement après l'ACEH, cependant ce rythme ne peut persister et se transforme rapidement en rythme non choquable [189,190]. Ainsi, à la suite des 10 minutes de No-Flow, la plupart des patients qui avait initialement un rythme choquable présente un rythme qui est devenu non-choquable. Ce rythme non choquable est de mauvais pronostic pour la survie [191].

Dans notre étude, le délai médian d'arrivée du SMUR est de 19 minutes. Ce délai est supérieur aux délais qui peuvent être observés dans d'autres pays [131,192]. Ce long délai impacte également négativement la survie puisqu'il a été observé qu'une réduction de 5 minutes du temps d'arrivée des secours pourrait permettre de doubler le taux de survie des patients [193].

Les délais sont donc des facteurs impactant fortement les probabilités de survie des patients. Dans notre étude comme dans la majorité des études sur les ACEH, les délais d'intervention (No-Flow ou arrivée du SMUR) sont élevés, cette problématique est universelle. C'est une piste qui mérite d'être explorée pour envisager une amélioration des taux de survie.

4.1.4. Le dernier maillon de la chaîne de survie : la RCPS

4.1.4.1. Evolution des pratiques et respect des recommandations

L'évolution des pratiques de réanimation médicalisées semblait coïncider avec les changements des recommandations internationales. En effet, on note une augmentation de l'utilisation de la voie intraosseuse (doublement de son utilisation entre 2013 et 2017). Cette dernière a été reconnue comme efficace chez l'adulte en 2010. En parallèle, les utilisations des voies endotrachéales et des voies veineuses centrales sont devenues

anecdotiques. La voie endotrachéale n'est plus recommandée depuis la mise à jour des recommandations de l'ERC en 2005 et la voie veineuse centrale doit rester une voie de dernier recours [60,194]. Même si quelques pratiques semblent déviantes, la majorité d'entre elles est conforme aux recommandations. On observe tout de même que le délai entre l'implémentation des recommandations et leur mise en œuvre, en pratique courante, peut prendre quelques années (cf. utilisation de la voie endotrachéale).

Au cours du temps, les doses d'adrénaline injectées par bolus semblaient diminuer. En effet, on observe des doses par injection supérieures à 1 mg avant 2015 et égales à 1mg après cette date. Ceci souligne davantage le délai long d'application des recommandations. En effet, le bolus de 1 mg d'adrénaline est recommandé depuis 2000 [46]. Avant ces recommandations, l'efficacité d'un bolus supérieur à 1 mg était questionnée [195]. Cependant les études menées ont permis d'aboutir à la posologie de 1 mg comme bolus courant. Ainsi, tous les 5 ans depuis les recommandations de 2000, c'est un bolus de 1 mg toutes les 3 à 5 minutes de RCP qui est recommandé. Malgré cet encadrement inchangé depuis 20 ans, l'efficacité du vasopresseur reste questionnée par les sociétés savantes [194].

4.1.4.2. La médication

Le dernier point discuté sur la RCPS est le point central d'intérêt de ce travail puisque la médication comprend l'utilisation de l'adrénaline. Ainsi cette partie nous permettra de discuter d'un élément majeur de la problématique de notre étude.

Dans notre étude, l'utilisation des médicaments pendant la réanimation était cohérente avec les recommandations internationales avec un taux d'utilisation d'adrénaline de 94,1% avec un bolus médian de 1mg. L'utilisation de médicaments est élevée en France en comparaison avec d'autres pays (80,4% d'utilisation d'adrénaline au Canada et États-

Unis [159] ou encore 89,7% au Japon [196]). Ceci s'explique en partie par le système « stay and play » qui est implémenté en France. Ainsi, les médecins vont vers le patient, en dehors de l'hôpital, et délivrent plus de soins techniques et de médicaments. Dans notre étude, l'utilisation d'adrénaline était plus fréquente pour les patients qui présentaient un rythme non choquable. Ceci est conforme avec les recommandations internationales [194]. De plus, nous observons que le fait d'être un homme et jeune semblait être des facteurs de prescription. En revanche, la cause de l'ACEH ne conditionnait pas l'utilisation du médicament.

Concernant les autres médicaments, l'amiodarone était utilisé dans 15,8% des cas (lorsque le rythme du patient était choquable, le taux était de 62,6%). Une expansion volémique était réalisée dans 17,2% des cas. L'utilisation des autres médicaments (bicarbonates, fibrinolytique, aspirine, atropine) était plus anecdotique. Les stratégies médicamenteuses recommandées semblent donc respectées [194].

4.2. Efficacité de l'adrénaline

D'après les résultats de notre seconde étude, l'efficacité de l'adrénaline semble varier lorsque l'on étudie les trois débats de la littérature. Ainsi, le rythme cardiaque du patient, le délai d'injection de l'adrénaline et la dose cumulée injectée auraient un impact sur l'efficacité de l'adrénaline.

4.2.1. Efficacité de l'adrénaline selon le rythme cardiaque du patient

Dans un premier temps, notre étude a permis d'observer que l'adrénaline n'avait pas les mêmes conséquences sur la survie et le devenir neurologique des patients selon le rythme

cardiaque. Grâce à la grande population recueillie par le RéAC, un appariement sur score de propension a pu être réalisé (appariement 1:1 entre Adrénaline et Non-Adrénaline) tout en conservant un grand nombre de patients. Ainsi, 459 paires de patients avaient été créées pour les rythmes choquables, 1 261 pour les asystolies et 153 pour les rythmes sans pouls. Cet appariement a permis de lisser les biais connus qui existaient entre les patients Adrénaline et Non-Adrénaline tout en conservant un nombre de sujets importants. Lors de la comparaison des patients Adrénaline avec les Non-Adrénaline, nous avons pu observer que l'efficacité de l'adrénaline variait en fonction du sous-groupe de rythme.

4.2.1.1. Efficacité de l'adrénaline pour les rythmes choquables

Pour les patients qui présentaient un rythme choquable à l'arrivée du SMUR, quel que soit le critère de survie choisi (RACS, survie à J0, et survie à J30), nous avons observé un effet délétère de l'adrénaline. En revanche, chez les survivants, l'utilisation d'adrénaline ne semblait pas avoir d'impact sur le devenir neurologique. Les principales études avec lesquelles nos résultats peuvent être comparés sont les études contrôlées randomisées de Perkins *et al.* [146] et Jacobs *et al.* [142] ainsi que l'étude observationnelle de Nakahara *et al.* [137] (Figure 37). Sur la RACS, nous pouvons comparer nos résultats avec ceux Perkins *et al.* [146] et Jacobs *et al.* [142]. Dans ces deux études, un effet positif de l'adrénaline était relevé, contrairement à nos résultats. Concernant la survie à 30 jours, les études de Perkins *et al.* et Jacobs *et al.* ne mettaient pas en évidence de différence. L'étude de Nakahara *et al.* relève un effet positif sur la survie à 30 jours. Il est noté que notre étude est la seule à montrer un effet délétère sur la survie à 30 jours. Concernant le

devenir neurologique sur les survivants, notre étude ainsi que les trois autres ne relèvent aucune différence entre les patients Adrénaline et Non Adrénaline.

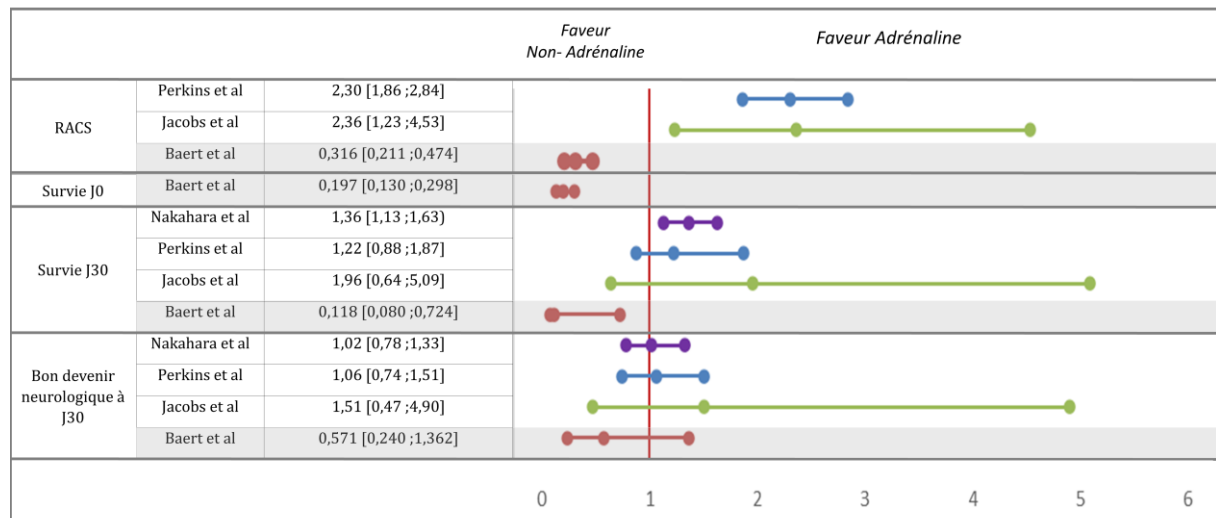


Figure 37. Comparaison de notre étude avec la littérature pour les rythmes choquables

RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : survie à l'admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque ou à la sortie de réanimation, CPC : cerebral performance categories.

On peut expliquer la différence entre nos résultats et ceux de Perkins *et al.* et Jacobs *et al.*, en se référant aux critiques de ces deux équipes concernant leurs propres résultats sur les rythmes choquables. Ils suggèrent d'ailleurs la réalisation d'investigations complémentaires afin d'obtenir des réponses [146]. En effet, on peut supposer qu'un effet négatif de l'adrénaline lorsque le patient présente un rythme choquable pourrait s'expliquer d'un point de vue pharmacologiquement. Lorsque le rythme du patient est choquable, le myocarde est extrêmement instable mécaniquement et électriquement, il consomme de l'oxygène. Lors de l'injection d'adrénaline, les récepteurs β_1 adrénergiques sont stimulés et entraînent une surconsommation en oxygène par les cellules myocardiques (effets inotropes et chronotropes positifs) et une instabilité électrique au niveau du cœur (effets bathmotropes et dromotropes positifs). Ainsi l'apport en oxygène est plus faible que la demande. Le cœur se dégrade alors rapidement jusqu'à obtenir des

lésions l'empêchant d'exercer ses fonctions et donc de récupérer un rythme cardiaque efficace [123].

Lors de la comparaison de notre étude avec les trois autres, même si les résultats étaient divergents, un constat était commun (Figure 37). Les effets positifs de l'adrénaline semblent décroissants en fonction du temps en termes de survie (entre le jour de l'ACEH et 30 jours après). En effet, dans les trois études que nous avons analysées, les effets bénéfiques de l'adrénaline s'estompent avec le temps. De même, dans notre étude, les odds ratio sont de plus en plus faibles au fur et à mesure du temps, ce qui signifie que les effets de l'adrénaline sont de plus en plus délétères.

A nouveau, cet impact de moins en moins bénéfique de l'adrénaline peut être expliqué pharmacologiquement, d'une part par l'effet β_1 adrénergique. Les lésions myocardiques causées par la surconsommation en oxygène augmentent au fur et à mesure de la prise en charge. De plus, les effets dromotropes et bathmotropes positifs engendrent une instabilité électrique au niveau du myocarde. Cette dernière entraîne des fibrillations post-réanimation. D'autre part, des effets délétères sont liés à l'effet α_1 adrénergique qui entraîne une vasoconstriction périphérique, et notamment au niveau de la microcirculation cérébrale [197]. Des ischémies irréversibles sont alors engendrées et mènent à des dommages sur le plan neurologique. Un autre effet délétère entraîné par la stimulation des récepteurs α_1 adrénergiques concerne la reperfusion trop brutale des organes. En effet, la demi-vie des catécholamines est très courte (de l'ordre de 2 à 3 minutes [198]), or l'injection d'adrénaline est effectuée toutes les 4 minutes. Ainsi des vasoconstrictions discontinues sont entraînées par l'effet α_1 et inévitablement, plusieurs reperfusion brutales des organes surviennent. Ceci provoque en partie le syndrome

post-réanimation et des défaillances multiviscérales une fois le patient admis à l'hôpital [199]. Ceci mène généralement au décès du patient.

4.2.1.2. Efficacité de l'adrénaline pour les asystolies

Lorsque le patient présente une asystolie à l'arrivée du SMUR, dans notre étude nous observons un effet bénéfique de l'adrénaline sur la RACS et sur la survie à J0. En revanche, un effet délétère était observé à 30 jours. Nous avons choisi de comparer nos résultats avec les études contrôlées randomisées de Perkins *et al.* [146] et Jacobs *et al.* [142], ceux-ci analysaient les rythmes « non-choquables ». Ainsi les rythmes sans pouls et les asystolies étaient intégrés à ce groupe. Cependant, la surreprésentation des asystolies (plus de 80%) nous permet de prendre en compte leurs résultats pour la comparaison. Nous avons également comparé nos résultats à l'étude d'Hagihara *et al.* [131] qui prenait en compte tous les rythmes, néanmoins, 86,8% des patients présentaient un rythme non choquable. Ainsi, pour les mêmes raisons, nous les avons inclus dans la comparaison. Nous avons également comparé nos résultats avec ceux de Tomio *et al.* [136] qui ont séparé les asystolies des rythmes sans pouls (Figure 38).

Concernant la survie à court terme (RACS et J0), les études avec lesquelles nous pouvons nous comparer ont également observé des effets bénéfiques de l'adrénaline. A 30 jours, le bénéfice de l'adrénaline sur la survie est moins marqué, tout comme Hagihara *et al.* [131] nous observons un effet délétère, Jacobs *et al.* [142] ne notent pas d'effet tandis que Nakahara *et al.* [137], Perkins *et al.* [146] et Tomio *et al.* [136] soulignent un effet bénéfique.

Concernant le devenir neurologique à 30 jours, Hagihara *et al.* [131], notent un effet délétère de l'adrénaline, Tomio *et al.* [136] observent un effet bénéfique, toutes les autres études n'observent aucune différence significative.

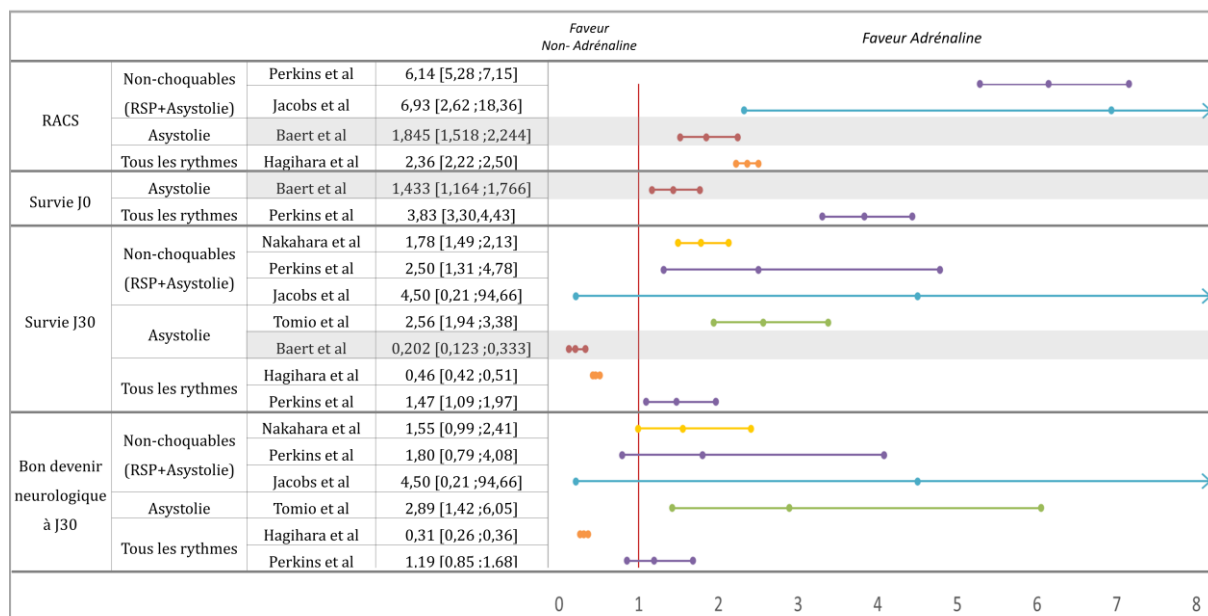


Figure 38. Comparaison de notre étude avec la littérature pour les asystolies

RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : survie à l'admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque ou à la sortie de réanimation, CPC : cerebral performance categories.

L'effet bénéfique de l'adrénaline sur la survie à très court terme chez les asystolies est expliqué d'une part par la stimulation des récepteurs α_1 adrénergiques lorsque de l'adrénaline est injectée au patient [200]. Cette stimulation entraîne une vasoconstriction ce qui mène à une augmentation de la pression de perfusion coronarienne [140,154]. De plus, l'effet β_1 adrénergique entraîne une augmentation de la force de contraction du cœur (effet inotrope positif) et de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif). Cet effet β_1 adrénergique permet de réexciter les cellules du myocarde et ainsi de restaurer une activité électrique qui est inexistante chez les asystolies (effets dromotrope et bathmotrope positifs). Tout ceci explique en partie la reprise d'une activité circulatoire.

En parallèle, la perte de ces effets bénéfiques à 30 jours, en termes de survie et de devenir neurologique est également expliquée pharmacologiquement. On retrouve des effets délétères communs avec ceux identifiés chez les rythmes choquables, principalement

ceux liés à l'effet α_1 causant des ischémies cérébrales ainsi que des reperfusion trop brutales des organes.

4.2.1.3. Efficacité de l'adrénaline pour les rythmes sans pouls

Il est moins aisé de discuter autour des rythmes sans pouls, en effet, ce type de rythme est moins étudié et il est également moins bien compris [16]. Les rythmes sans pouls sont généralement regroupés avec les asystolies, cependant, comme ils sont minoritaires, les résultats sont surtout représentatifs des asystolies. Ainsi, nous avons uniquement pu comparer nos résultats avec ceux de Tomio *et al.* qui exposent les résultats pour les rythmes sans pouls seuls (Figure 39) [136].

En termes de RACS et de survie à l'admission à l'hôpital, notre étude ne montrait aucune différence entre les patients qui avaient reçu de l'adrénaline et ceux qui n'en avaient pas reçu. Concernant la survie à 30 jours, notre étude montrait un effet délétère de l'adrénaline tandis que l'étude de Tomio *et al.* montraient un effet bénéfique. Concernant le devenir neurologique, Tomio *et al.* ne notaient aucune différence.

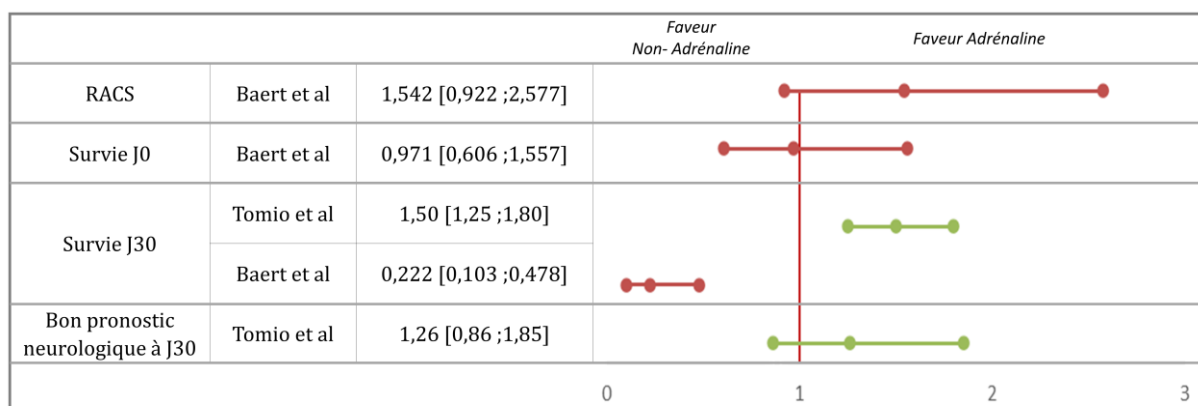


Figure 39. Comparaison de notre étude avec la littérature pour les rythmes sans pouls

RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : survie à l'admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque ou à la sortie de réanimation, CPC : cerebral performance categories.

Pour permettre au rythme sans pouls de redevenir un rythme efficace, il est nécessaire renforcer les activités cardiaques électrique et mécanique. En effet, celles-ci persistent mais ne sont pas suffisantes pour permettre la survie du patient.

Ainsi, l'effet β_1 adrénérgique semble nécessaire pour ce type de rythme afin d'augmenter les activités contractiles et électriques du cœur. Il est également nécessaire d'augmenter la pression de perfusion coronarienne via la stimulation des récepteurs α_1 adrénérgiques. L'effet bénéfique de l'adrénaline recherché pour les asystolies semble commun avec les rythmes sans pouls. Cependant, comme des activités mécaniques et électriques persistent, l'effet délétère de la surconsommation en oxygène et de l'instabilité cellulaire post-réanimation retrouvées chez les rythmes choquables pourrait se retrouver également chez les rythmes sans pouls. Ces points communs avec les rythmes choquables et les asystolies permettent d'obtenir une piste d'explication concernant l'absence d'effet de l'adrénaline en termes de RACS et de survie à l'admission à l'hôpital chez les rythmes sans pouls. Cela donne également une piste d'explication également à l'effet délétère observé pour tous les rythmes à 30 jours.

Quel que soit l'étude ou le rythme cardiaque du patient, on note que même si un effet bénéfique de l'adrénaline était observé à court terme, cet effet s'estompe ou s'inverse à 30 jours. Cependant, ce constat ne permet pas de trancher définitivement sur l'efficacité de l'adrénaline selon le paramètre « rythme cardiaque ». Il est donc nécessaire d'étudier les autres paramètres influençant l'efficacité de l'adrénaline : le délai d'injection et la dose cumulée injectée.

4.2.2. Efficacité de l'adrénaline selon le délai d'injection

D'après notre étude, la survie diminue au fur et à mesure que le délai d'injection de l'adrénaline augmente. Cependant, même lorsque l'injection se faisait plus de 30 minutes après l'ACEH, le taux de survie n'était pas nul (Figure 32). Les constats sont globalement partagés dans la littérature en ce qui concerne la survie. Cependant, nous notons que le devenir neurologique ne semblait pas dépendre du délai d'injection. Nos résultats peuvent être comparés avec ceux de Dumas *et al.* [139]. Néanmoins, contrairement à nous ils constataient un devenir neurologique de moins en moins bon lorsque le délai d'injection augmentait. Les études s'intéressant au délai d'injection d'adrénaline partagent notre constat et n'observent pas de classe de délai d'injection dans laquelle aucun patient n'a survécu ou aucun patient n'a un bon devenir neurologique [132,150].

Plusieurs explications permettent de justifier la baisse des taux de survie lorsque le délai d'injection d'adrénaline augmente. Le schéma des recommandations de prise en charge des ACEH (Figure 8) conseille, pour les rythmes choquables, de réaliser une injection d'adrénaline après 3 chocs par le défibrillateur inefficaces, ces ACEH sont définis comme réfractaires aux chocs. Cependant, il est connu que les ACEH réfractaires sont ceux de plus mauvais pronostic [201,202]. Naturellement, l'injection d'adrénaline pour ces ACEH est plus tardive et les taux de survie sont plus faibles.

De plus, une injection tardive d'adrénaline peut être associée à une arrivée plus tardive des secours médicalisés. Il est également connu que le taux de survie dépend largement de la rapidité d'implémentation de la réanimation [203]. Une dernière explication est également liée aux effets β_1 adrénergiques (dégradation du cœur par manque d'oxygène). Ainsi, plus l'injection d'adrénaline se réalise tardivement, plus elle se fait sur un cœur abîmé et risque d'augmenter les dégâts tissulaires et réduisant ainsi les taux de survie.

4.2.3. Efficacité de l'adrénaline selon la dose cumulée

Comme pour l'analyse précédente concernant le délai d'injection, notre analyse de la survie en fonction de la dose cumulée a permis d'observer que, quelle que soit la dose cumulée injectée (jusqu'à 10 mg et plus), le taux de survie n'était jamais nul (Figure 34). Lorsque seul 1 mg d'adrénaline était injecté, la survie à 30 jours était élevée (15,2%). La catégorie qui avait reçu le plus d'adrénaline avait la moins bonne survie (1,1%). Étonnamment, un pic de mortalité est observé à la dose cumulée médiane de 5 mg.

Par rapport à la littérature, ce pic de mortalité n'est pas forcément reporté. Cependant, comme montré sur la Figure 40, la dose de 5 mg semble tout de même être une dose charnière. Pour l'étude de Fothergill *et al*, une chute extrêmement nette de la survie était observée sur l'intervalle de 1 à 5 mg, ensuite le taux de survie se stabilisait [158]. Pour l'étude de Glover *et al*, cette nette chute de la probabilité de survie était observée également sur l'intervalle de 1 à 5 mg. A 5 mg, une légère augmentation de la probabilité de survie était observée jusqu'à ce qu'elle diminue de nouveau [159]. Les résultats de cette dernière étude sont comparables à nos propres résultats.

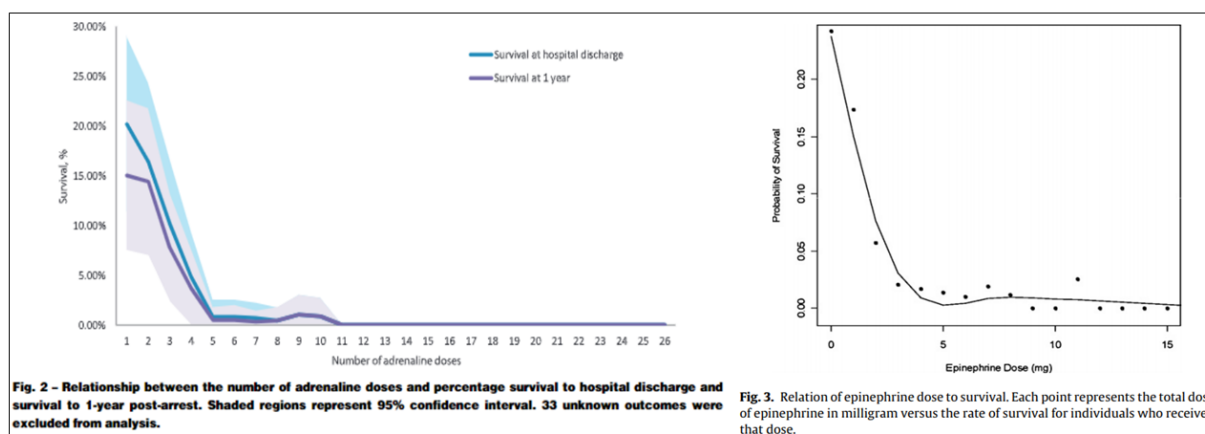


Figure 40. Comparaison de la survie en fonction des doses cumulées d'adrénaline avec la littérature

Illustrations tirées des articles, pour la figure de gauche : Fothergill *et al*, *Repeated adrenaline doses and survival from an out-of-hospital cardiac arrest*, Resuscitation 138 (2019) 316-321 [158] et celle de droite : Glover *et al*, *Wide variability in drug use in out-of-hospital cardiac arrest: A report from the resuscitation outcomes consortium*, Resuscitation 83 (2012) 1324-1330 [159]

Il est possible d'envisager que cette dose cumulée (5 mg) est une dose charnière, c'est-à-dire que, pour certains patients, la réanimation soit abandonnée à ce stade. Les recommandations internationales peuvent nous conforter dans cette hypothèse. En effet, pour les rythmes non choquables, il est admis d'arrêter la réanimation après 20 minutes si aucun rythme compatible avec la vie n'est récupéré [204]. Si on considère qu'un bolus d'adrénaline est injecté toutes les 4 minutes, alors il faut 20 minutes de réanimation pour injecter les 5 mg d'adrénaline.

Ainsi, si la réanimation suit scrupuleusement les recommandations et s'arrête à 20 minutes avec 5 mg d'adrénaline injectés. Nous pouvons alors émettre les hypothèses suivantes :

- Les patients ayant reçu moins de 5 mg d'adrénaline ont eu une RACS rapidement et ont ainsi une probabilité de survie plus élevée.
- Les patients ayant reçu 5 mg d'adrénaline n'auraient présenté aucune amélioration de leur état et aucune cause réversible permettant d'envisager une prolongation des soins. Les soins s'arrêtent donc d'après les recommandations internationales. Ceci explique la survie particulièrement basse à 5 mg.
- Les patients ayant reçu plus de 5 mg d'adrénaline auraient bénéficié d'une approche thérapeutique plus agressive qui serait le reflet d'un effort de réanimation intense. Ceci explique le regain de survie après 5 mg.

De plus, une fois encore, les effets pharmacologiques liés à l'injection d'adrénaline permettent d'expliquer pourquoi les taux de survie diminuent lorsque les doses cumulées d'adrénaline augmentent. Les effets inotropes et chronotropes positifs liés à la stimulation des récepteurs β_1 s'intensifient plus la dose cumulée d'adrénaline injectée augmente. Ainsi, le manque d'oxygène crée de plus en plus de lésions au niveau cardiaque.

De même, les effets liés à la stimulation des récepteurs α_1 adrénergique s'intensifient également lorsque la dose cumulée d'adrénaline augmente. Ainsi, on observe une intensification de la vasoconstriction périphérique (notamment la microcirculation cérébrale) et la reperfusion brutale des organes.

4.2.4. Les conditions d'efficacité de l'adrénaline

A notre connaissance, notre étude est la première à croiser les 3 variables qui font débat autour de l'efficacité de l'adrénaline pour observer dans quelles conditions le médicament est efficace. Ainsi, le rythme cardiaque du patient, le délai d'injection de l'adrénaline et la dose cumulée injectée ont été croisés. Les taux de survie ont été comparés avec ceux des patients qui n'avaient pas eu d'adrénaline. Lorsque les taux de survie étaient supérieurs dans le groupe Adrénaline, un effet bénéfique de l'adrénaline était conclu. Ainsi, les conditions dans lesquelles l'adrénaline semblait bénéfique ont été résumées dans le Tableau 8. Les conclusions sur la RACS et la survie à l'admission à l'hôpital (J0) sont globalement les mêmes (Cf. Annexe 4 : Comparaison des croisements de strates sur la RACS et Annexe 5 : Comparaison des croisements de strates sur la survie à J0). Sur cette survie à très court terme, lorsque le rythme du patient était choquable, le bénéfice de l'adrénaline était retrouvé principalement lorsque le délai d'injection était court (<11 min). Nous pouvons suggérer que, le cœur subissant un rythme choquable n'a pas pu, en 10 minutes, avoir trop de lésions liées au manque d'oxygène. Ainsi, il est capable de supporter les lésions liées à l'effet β_1 adrénergique. En revanche, lorsque l'injection est réalisée entre 11 et 19 minutes, un effet bénéfique est retrouvé uniquement si la dose de 3 mg n'est pas dépassée. Une fois de plus, lorsque le cœur a subi l'anarchie liée au rythme choquable pendant 11 à 19 minutes, des lésions ont commencé à se créer. Ainsi, les effets délétères de l'adrénaline sont trop importants sur un cœur qui serait déjà abimé lorsque

le délai d'injection est élevé. Evidemment, si à ce délai long, une dose cumulée d'adrénaline injectée est élevée, aucun bénéfice n'est retrouvé. Toujours sur la survie à très court terme, lorsque le patient présentait une asystolie, les résultats étaient opposés aux patients qui présentaient un rythme choquable. L'effet positif de l'adrénaline était retrouvé lorsque le délai d'injection était long. Une piste d'explication serait que lorsque la prise en charge du patient s'effectue tardivement (au-delà de 20 minutes après l'ACEH par exemple), le cœur n'a aucune chance de repartir sans aide pour restaurer les activités mécaniques et électriques. Ainsi, pour ce groupe de délai spécifique, les taux de survie sont meilleurs lorsque de l'adrénaline est injectée. En revanche, on peut supposer que lorsque la prise en charge du patient est rapide, le cœur est arrêté depuis suffisamment peu de temps pour pouvoir récupérer une activité circulatoire à l'aide d'un massage cardiaque et d'une ventilation seule. Ainsi, les résultats sont meilleurs lorsque l'adrénaline n'est pas employée pour les délais courts. Lorsque le patient présentait un rythme sans pouls, l'effet bénéfique était retrouvé uniquement pour des doses faibles (inférieures à 5 mg), quel que soit le délai. Dans ce cas, nous pouvons supposer que lorsque la dose d'adrénaline est élevée, les effets délétères de l'adrénaline prennent le dessus et ne permettent pas d'obtenir un bénéfice.

Concernant la survie à 30 jours, quel que soit le rythme cardiaque du patient on ne retrouve plus d'effet bénéfique de l'adrénaline. Les taux de survie étaient quasiment toujours meilleurs chez les patients qui ne recevaient pas d'adrénaline. Cependant, un constat extrêmement important est à reporter : lorsque la dose cumulée d'adrénaline dépassait 5 mg, quasiment aucun survivant à J30 n'était observé (exception pour 8 patients sur 459 lorsque le rythme était choquable et 1 patient sur 1 261 chez les asystolies). On retrouve ici cette valeur qui semblait charnière pour la survie lors de l'analyse précédente de la survie en fonction de la dose cumulée injectée. Le peu de

survivants à 30 jours ne permet pas d'étudier le devenir neurologique avec suffisamment de puissance cependant, cette étude a permis d'observer que lorsque les patients survivaient, ils survivaient globalement avec un bon devenir neurologique (plus de 70% dans tous les cas). Le bénéfice de l'adrénaline sur le devenir neurologique est observé uniquement lorsque les doses d'adrénaline sont faibles (< 4 mg).

Quels que soient le rythme et le délai d'injection, des patients vivants à 30 jours sont retrouvés. En revanche, en ce qui concerne la dose cumulée d'adrénaline injectée, une valeur seuil à 5 mg semble tout de même conditionner la survie.

Tableau 8. Conclusions du croisement de strates

	RACS/Survie J0			Survie J30		
	Rythmes choquables	Asystolie	RSP	Rythmes choquables	Asystolie	RSP
Dose faible, délai faible	+	-	+	-	-	-
Dose élevée, délai faible	+	-	-	-	-	-
Dose faible, délai élevé	-	+	+	-	-	-
Dose élevée, délai élevé	-	+	-	-	-	-

+ : les taux de survie sont meilleurs lorsque de l'adrénaline est injectée

- : les taux de survie sont plus faibles lorsque de l'adrénaline est injectée

RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque ou à la sortie de réanimation, RSP : rythme sans pouls

4.3. Perspectives

4.3.1. Adrénaline : le médicament à bannir de la réanimation ?

Malgré les résultats montrant globalement un effet délétère de l'adrénaline 30 jours après l'arrêt cardiaque, un effet bénéfique est chez les asystolies. La question généralement posée dans les études est « adrénaline : oui ou non ? » [131,136,141–143], les résultats

présentés dans cette thèse auraient plutôt tendance à suggérer une question plus modérée telle que : « adrénaline, dans quelles conditions ? ». Plusieurs hypothèses ont été évoquées par les équipes scientifiques, notamment, l'utilisation du précurseur de l'adrénaline : la noradrénaline, la combinaison de l'adrénaline avec un bêtabloquant ou encore l'utilisation de l'adrénaline en faible dose.

4.3.2. Quelles alternatives ?

4.3.2.1. Noradrénaline

L'hypothèse de la noradrénaline dans la prise en charge de l'ACEH repose sur les différences qui existent entre l'adrénaline et la noradrénaline (Tableau 9). L'effet α est aussi important pour les deux médicaments (effet majeur), en revanche, l'effet β_1 est mineur pour la noradrénaline et il est majeur pour l'adrénaline tandis que l'effet β_2 est absent pour la noradrénaline et il est modéré pour l'adrénaline.

Ainsi, la noradrénaline a un effet de vasoconstriction identique à l'adrénaline (α), cependant, les effets inotrope, chronotrope, dromotrope et bathomotrope positifs sont plus modérés (β_1). Une étude sur 21 cochons en fibrillation ventriculaire datant de 1990 observait que la noradrénaline permettait un meilleur rapport entre l'apport et la consommation en oxygène du myocarde [205]. De par son effet β_1 mineur, la noradrénaline permettrait pour les rythmes choquables de diminuer l'instabilité électrique post-réanimation (β_1).

Ainsi, en ce qui concerne les rythmes choquables, l'effet particulièrement délétère (β) serait contourné par l'utilisation de noradrénaline. En revanche, l'effet β est très important pour les rythmes sans activité électrique résiduelle tels que les asystolies, il ne semble donc pas adéquat d'envisager une utilisation de la noradrénaline dans ces cas.

Tableau 9. Effets de l'adrénaline et de la noradrénaline

	Effet $\alpha 1$ (Vasoconstriction artérielle et veineuse)	Effet $\beta 1$ (Inotrope, dromotrope, chronotrope et bathmotrope positifs)	Effet $\beta 2$ (Bronchodilatation et vasodilatation)
Adrénaline	Majeur	Majeur	Modéré
Noradrénaline	Majeur	Mineur	Neutre

4.3.2.2. Combinaison d'adrénaline et bêtabloquant ?

Une autre hypothèse soutenue est celle de l'association entre l'adrénaline et les bêtabloquants (bêta-1 spécifique). En effet, certaines équipes suggèrent que l'utilisation d'un antagoniste spécifique pourrait bloquer une partie de l'action des catécholamines et notamment certains effets délétères lorsque le rythme cardiaque est choquable [206,207]. Effectivement, le fait de bloquer en partie l'effet $\beta 1$ permettrait de limiter les dégâts tissulaires sur le myocarde et les instabilités post-réanimation [208]. Cette hypothèse a été explorée par le biais d'études sur le rat [209,210]. De plus, on retrouve dans l'étude de Tang *et al.* sur 40 rats que l'esmolol associée à l'adrénaline permettait d'obtenir de meilleurs taux de survie [210]. Sur un modèle porcin, Killingsworth *et al.* ont observé que l'administration de bêtabloquants après une injection d'adrénaline et une défibrillation permettait d'améliorer les taux de RACS et de survie à court terme [211]. Cependant, les études sur l'Homme pour conforter ces hypothèses manquent.

4.3.2.3. Faible dose ?

D'après nos résultats, quel que soit le rythme, si la dose cumulée de 5 mg d'adrénaline était dépassée, la survie était quasiment toujours nulle. Or, la médiane des doses injectées

est 5 mg. La moitié des patients en reçoit donc plus. Si une dose maximale cumulée de 5 mg par intervention ne devait pas être dépassée, il serait nécessaire de diminuer le volume d'un bolus d'adrénaline (actuellement 1 mg). Cette hypothèse est soutenue par plusieurs équipes. Celle-ci repose sur des études animales, notamment celle de Chen *et al.* qui observe sur des rats qu'un bolus de faible dose d'adrénaline permettrait de limiter l'instabilité électrique du myocarde post-réanimation [212]. La récente étude de Fisk *et al.* testant de faibles doses (0,5 mg) versus la dose standard ne rapporte pas de différences sur la survie. Les résultats de cette étude sont à considérer avec prudence puisque cette équipe faisait varier simultanément la dose et le délai d'injection pour les rythmes non choquables [156].

Si le bolus d'adrénaline était 0,5 mg au lieu de 1 mg, en respectant les recommandations et en injectant de l'adrénaline toutes les 4 minutes durant la réanimation, la dose cumulée de 5 mg d'adrénaline que nous avons décrite comme « charnière » pour la survie serait atteinte en 40 minutes de réanimation. Actuellement, avec un bolus de 1 mg d'adrénaline, cette dose cumulée est atteinte en 20 minutes. Ainsi, la réduction du bolus d'adrénaline semble une hypothèse d'intérêt d'après les premières études réalisées. De plus, cette réduction permettrait de limiter le nombre de patients qui atteint cette dose cumulée charnière. Cela pourrait permettre de limiter les effets délétères de l'adrénaline 30 jours après l'ACEH.

4.4. Forces et limites de l'étude

4.4.1. La base de données

L'utilisation de données issues de registres entraîne un certain nombre de forces et de faiblesses. En effet, depuis 8 ans le RéAC est déployé sur le territoire national et les

SAMU/SMUR y participent de manière volontaire. Ainsi, l'exhaustivité des inclusions dans le RéAC n'est pas totale pour tous les SMUR participants. Cependant, nous sommes capables d'identifier les SMUR qui ont un recueil exhaustif des cas d'ACEH. Ceci nous permet de réaliser des études épidémiologiques fiables.

Tous les SMUR français ne participent pas au registre. Cependant, 90% de ceux-ci y participent ce qui permet d'obtenir une bonne représentativité des pratiques françaises. Les SMUR participants couvrent des bassins de population qui permettent d'avoir un réel reflet des particularités de la population française : participation de la France métropolitaine, DROM-COM, milieu ruraux, urbains, littoraux ou encore montagneux.

Le RéAC a recensé plus de 115 000 ACEH, ceci le place directement dans les plus importants d'Europe [164,165]. Ainsi, il est possible de répondre à des questions précises de recherche sur des populations très spécifiques tout en incluant un très grand nombre de patients, 31 412 pour notre étude. Cependant, le taux extrêmement faible de survie suite à un ACEH a été une limite importante à l'étude concernant le devenir neurologique des patients, néanmoins, des tendances ont pu être observées. Malgré ce nombre important de patients inclus, l'analyse par croisement de strates doit être appréhendée avec prudence car chacune des strates a révélé un nombre de patients étudié relativement faible.

4.4.2.Méthodologie

A notre connaissance, étudier l'efficacité de l'adrénaline en réalisant un appariement suivi de deux stratifications n'a jamais été réalisé. On retrouve plusieurs études qui se sont focalisées sur l'impact du rythme cardiaque sur l'efficacité de l'adrénaline [131,136,146] ou encore d'autres études qui ont tenté de croiser deux des strates en utilisant un

appariement sur un score de propension dépendant du temps [137,213]. Cependant, même si ces études sont du plus grand intérêt, il semble important d'intégrer le type de rythme cardiaque, le délai d'injection et la dose cumulée injectée pour étudier de façon complète les conditions d'efficacité de l'adrénaline.

L'appariement sur le score de propension utilisé dans notre étude ne permet pas de remplacer le niveau de preuve des études contrôlées randomisées. Il permet de s'en rapprocher au maximum avec une base de données observationnelle [172]. Cet appariement sur score de propension permet de lisser uniquement les biais qui ont été identifiés. Néanmoins, l'appariement utilisé nous a permis de les lisser avec succès. Ceci nous a offert une alternative acceptable à l'étude randomisée qui est très coûteuse et complexe à mettre en œuvre. De plus, d'un point de vue éthique, il est particulièrement difficile de réaliser une étude contrôlée randomisée dans un contexte préhospitalier lorsqu'on compare l'adrénaline à un placebo [214].

En ce qui concerne le croisement des strates que nous avons réalisé, lors de la dernière étape, nous avons opté pour une comparaison du délai d'injection d'adrénaline, pour le groupe Adrénaline, avec le délai d'arrivée du SMUR, pour le groupe Non-Adrénaline. Nous avons choisi ce délai pour le groupe Non-Adrénaline, car il n'existe pas pour ce sous-groupe de délai concernant l'adrénaline. Ce choix est éminemment discutable. Certes, nous savons qu'un délai court existe entre l'arrivée du SMUR et l'injection d'adrénaline mais ce délai reste bref. Nous avons opté pour cette comparaison parce que nous savons que le délai d'arrivée du SMUR conditionne en grande partie le délai d'injection d'adrénaline. De plus, plus le délai d'arrivée du SMUR est long, plus la survie est faible (de même que la survie diminue avec le délai d'injection). Ainsi, pour tirer des conclusions sur les conditions dans lesquelles le groupe Adrénaline présentait de meilleurs taux de

survie que le groupe Non-Adrénaline, il était nécessaire de prendre en compte un paramètre de temporalité qui conditionne la survie dans le groupe Non-Adrénaline. Le délai d'arrivée du SMUR était donc le plus pertinent à utiliser pour réaliser cette comparaison. Les études qui observent l'efficacité de l'adrénaline en fonction du délai d'injection n'offrent généralement pas la possibilité de comparer le groupe Adrénaline. Lorsqu'une comparaison est réalisée, le taux de survie global du groupe Non-Adrénaline est comparé avec chacun des taux de survie des sous-groupes de délai d'injection [139,148,150,158]. Ce travail de thèse offre la comparaison avec le groupe Non Adrénaline (en fonction du délai d'arrivée du SMUR), la comparaison avec une valeur seuil (possible grâce au taux de survie global du groupe Non-Adrénaline) et l'observation de l'évolution du taux de survie dans le groupe Adrénaline en fonction du délai sans aucune comparaison.

4.4.3.Comparabilité

Le système français est un système de prise en charge de type « stay and play », ainsi, la comparaison avec des systèmes « scoop and run » peut s'avérer complexe. Cependant, en ce qui concerne l'étude de l'utilisation de l'adrénaline en préhospitalier, notre système nous permet de connaître une majeure partie des soins prodigués au patient. En effet, dans le modèle « stay and play », la médication est délivrée jusqu'à stabilisation du patient, le transport s'effectue par la suite, à l'inverse du modèle « scoop and run » qui ramène le patient le plus vite possible à l'hôpital. Ainsi, dans ce dernier modèle, une partie non négligeable des bolus d'adrénaline peuvent potentiellement être prodigués en intrahospitalier et être inconnue pour les registres de l'ACEH.

4.5. Conclusions

Notre travail de recherche a permis de faire un point sur les pratiques de prise en charge des ACEH, notamment autour de l'utilisation des médicaments. Il a également permis d'étudier l'efficacité de l'adrénaline.

L'étude épidémiologique a permis de mettre en évidence que des faiblesses existaient dans chacun des maillons de la chaîne de survie. Ceux-ci ne doivent pas être perçus comme des éléments négatifs mais comme des leviers potentiels d'amélioration. Ainsi, en France, la prise en charge de l'ACEH et la survie peuvent être améliorées. Finalement, l'étude épidémiologique a permis de vérifier que les recommandations internationales étaient globalement respectées concernant la réanimation cardiopulmonaire mise en œuvre par le SMUR dans notre pays. Les faiblesses observées sur la chaîne de survie sont constatées en matière d'intervention du grand public ou de politique de santé publique. Le rôle clef du témoin est démontré, et, en France, ce dernier n'agit pas de manière suffisante pour permettre une amélioration significative de la survie des patients victimes d'un ACEH. Il est nécessaire d'installer les défibrillateurs en informant et en formant la population afin d'augmenter leur taux d'utilisation. Il est inenvisageable que le dernier maillon de la chaîne de survie puisse être pleinement efficace si les premiers ne sont pas optimisés. Comme l'amélioration de la survie consécutive aux ACEH est un objectif de santé publique, il est nécessaire de se mobiliser pour que les témoins deviennent des samaritains impliqués et efficaces dans leur intervention. Effectivement, si la recherche sur l'efficacité de l'adrénaline aboutit alors que l'efficacité des premiers maillons de la chaîne de survie ne l'est pas, cette recherche sera vaine.

En ce qui concerne l'utilisation de l'adrénaline, notre étude a montré la pertinence d'une approche intégrant le rythme cardiaque, le délai d'injection et la dose cumulée injectée.

En effet, l'adrénaline semble bénéfique à court terme lorsque le rythme du patient est une asystolie et délétère lorsque le rythme est choquable. Cependant, 30 jours après l'ACEH, quel que soit le rythme, l'adrénaline entraîne une moins bonne survie pour les patients. De plus, à partir de 5 mg injectés, la survie est quasiment toujours nulle.

Ainsi, il est impossible de créer un arbre décisionnel qui permettra au médecin d'anticiper les effets de l'adrénaline sur son patient. En effet, nous observons que le médicament a un intérêt thérapeutique réel. Cependant, dans les conditions actuelles de son utilisation, ses effets délétères trop importants ne permettent pas de constater un bénéfice de son utilisation. Ainsi, les hypothèses émises à l'issue de cette thèse sont en faveur d'un changement des conditions d'utilisation de l'adrénaline.

Ainsi, pour répondre à la question : « l'adrénaline est-elle efficace ? », trois hypothèses devraient être testées. Une première serait d'envisager un autre médicament pour les rythmes choquables pour conserver les effets vasoconstricants cardiaques en limitant les effets inotrope, dromotrope, bathmotrope et chronotrope positifs qui sont extrêmement délétères. Ainsi, la noradrénaline pourrait être un médicament candidat de choix pour les rythmes choquables.

Une deuxième hypothèse serait de tester l'association d'une injection d'adrénaline avec un β -bloquant. L'esmolol a été étudié par d'autres équipes qui ont souligné son potentiel dans ce cadre. L'esmolol permettrait de limiter les effets β_1 délétères.

Une dernière hypothèse consiste à envisager une réduction du bolus d'adrénaline. Ceci permettrait de limiter les effets α_1 qui entraînent des ischémies cérébrales ainsi que de limiter les effets β adrénergiques délétères. Cette ultime proposition est sans doute celle qui doit être testée en priorité. En effet, elle est soutenue et particulièrement discutée actuellement au niveau international. Callaway et Donnino concluent leur

éditorial dans le New England Journal of Medicine en disant : « We now must ponder whether additional treatments after a return of spontaneous circulation could improve functional recovery, whether drug use should differ on the basis of cardiac rhythm, and whether lower doses of epinephrine would be superior to higher doses among patients with out-of-hospital cardiac arrest » [160]. Ainsi, une séparation des analyses selon le rythme cardiaque du patient est nécessaire tout comme l'étude des faibles doses d'adrénaline.

C'est dans ce cadre qu'une étude, à laquelle nous avons participé dans le cadre du registre RéAC, sur le cochon s'est déroulée récemment à Nancy, les résultats préliminaires tendent à montrer qu'un bolus de 0,5 mg permettrait de conserver les effets bénéfiques de l'adrénaline en limitant les effets délétères. A la suite de ces résultats, un projet hospitalier de recherche clinique national sera sans doute déposé en 2021 pour vérifier cette hypothèse sur l'Homme dans un cadre contrôlé et randomisé.

Liste des tableaux

Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion	65
Tableau 2. Contexte et caractéristiques patients	82
Tableau 3. Description de la réanimation de base.....	83
Tableau 4. Descriptif de la réanimation spécialisée en France	85
Tableau 5. Les délais de prise en charge	86
Tableau 6. La survie.....	86
Tableau 7. Utilisation des médicaments.....	91
Tableau 8. Conclusions du croisement de strates.....	130
Tableau 9. Effets de l'adrénaline et de la noradrénaline	132
Annexe - Tableau 10. Rythmes choquables : comparaison non ajustée des groupes Adrénaline et Non-Adrénaline	165
Annexe - Tableau 11. Asystolie : comparaison non ajustée des groupes Adrénaline et Non-Adrénaline.....	167
Annexe - Tableau 12. Rythmes sans pouls : Comparaison non ajustée des groupes Adrénaline et Non-Adrénaline	169
Annexe - Tableau 13. Croisement de strates pour le groupe Non-Adrénaline	182

Liste des figures

Figure 1. Les systèmes électriques cardiaques (source : https://heartrhythmcentral.com/)	15
Figure 2. Tracé type d'un électrocardiogramme	16
Figure 3. Tracé d'ECG représentant une asystolie.....	17
Figure 4. Tracé d'un ECG représentant un rythme sans pouls	17
Figure 5. Tracé d'un ECG représentant une fibrillation ventriculaire	18
Figure 6. Tracé d'un ECP représentant une tachycardie ventriculaire sans pouls	18
Figure 7. La chaîne de survie (source : www.registreac.org).....	24
Figure 8. Schéma global de la réanimation cardiaque avancée.....	30
Figure 9. Algorithme de prise en charge des rythmes choquables.....	33
Figure 10. Algorithme des rythmes non choquables.....	34
Figure 11. Les stratégies médicamenteuses dans la prise en charge de l'ACEH.....	43
Figure 12. Structure chimique de l'adrénaline.....	46
Figure 13. Mécanisme d'action de l'adrénaline.....	50
Figure 14. Variables à recueillir d'après le modèle d'Utstein (Figure extraite de l'article de Perkins et al. 2015 [166])	60
Figure 15. Carte des SMUR participant au RéAC	61
Figure 16. Fonctionnement du registre RéAC.....	63
Figure 17. Echelle CPC (cerebral performance categories)	67
Figure 18. Les étapes de la seconde partie des analyses : efficacité de l'adrénaline	72
Figure 19. Résumé des stratifications de la Partie 2	77
Figure 20. Diagramme des Flux.....	80
Figure 21. Utilisation de l'adrénaline par classe d'âge selon le sexe du patient	87
Figure 22. Utilisation des médicaments selon le rythme des patients	89
Figure 23. Evolution de l'utilisation des voies d'injection	90
Figure 24. Population selon le rythme cardiaque	92
Figure 25. Différences absolues standardisées pour les rythmes choquables	95

Figure 26. Différences absolues standardisées pour les asystolies.....	96
Figure 27. Différences absolues standardisées pour les rythmes sans pouls	97
Figure 28. Survie chez les patients qui présentaient un rythme choquable	98
Figure 29. Survie chez les patients qui présentaient une asystolie.....	99
Figure 30. Survie chez les patients qui présentaient un rythme sans pouls.....	100
Figure 31. Flow chart selon le délai d'injection d'adrénaline	100
Figure 32. Effet du délai d'injection sur la survie et le devenir neurologique	101
Figure 33. Flow chart des doses cumulées injectées.....	102
Figure 34. Efficacité de l'adrénaline selon la dose cumulée injectée.....	103
Figure 35. Résultats des taux de survie à J30 par croisement de strates dans le groupe Adrénaline	107
Figure 36. Comparaison des croisements de strates entre les groupes Adrénaline et Non-Adrénaline sur la survie à J30.....	110
Figure 37. Comparaison de notre étude avec la littérature pour les rythmes choquables	119
Figure 38. Comparaison de notre étude avec la littérature pour les asystolies	122
Figure 39. Comparaison de notre étude avec la littérature pour les rythmes sans pouls.....	123
Figure 40. Comparaison de la survie en fonction des doses cumulées d'adrénaline avec la littérature	126
Annexe - Figure 41. Résultats du croisement de strates pour la RACS	173
Annexe - Figure 42. Résultats du croisement de strates pour la survie à J0.....	176
Annexe- Figure 43. Résultats du croisement de strates pour la RACS.....	179
Annexe - Figure 44. Comparaison du groupe Adrénaline et Non-Adrénaline dans les croisements de strates sur la RACS.....	184
Annexe -Figure 45. Comparaison du groupe Adrénaline et Non-Adrénaline dans les croisements de strates sur la survie à J0	186
Annexe - Figure 46. Comparaison du groupe Adrénaline et Non-Adrénaline dans les croisements de strates, sur les vivants à J30 de leur devenir neurologique (CPC1-2)	188

Bibliographie

- [1] Safar P. Definition and recognition of cardiac arrest. In: Safar P, editor. *Resusc. Controv. Asp. Int. Symp. Held First Eur. Congr. Anaesthesiol. World Fed. Soc. Anaesthesiol. Vienna Austria Sept. 5 1962*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1963, p. 6–55. https://doi.org/10.1007/978-3-642-88100-8_2.
- [2] Myat A, Song K-J, Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. *The Lancet* 2018;391:970–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30472-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30472-0).
- [3] Davis DP, Sell RE, Wilkes N, Sarno R, Husa RD, Castillo EM, et al. Electrical and mechanical recovery of cardiac function following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:25–30. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.07.040>.
- [4] Zaritsky A, Nadkarni V, Hazinski MF, Foltin G, Quan L, Wright J, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of pediatric advanced life support: The Pediatric Utstein Style: A statement for Healthcare Professionals from a Task Force of the American Academy of Pediatrics, the American Heart Association, and the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 1995;30:95–115. [https://doi.org/10.1016/0300-9572\(95\)00884-V](https://doi.org/10.1016/0300-9572(95)00884-V).
- [5] Donoghue AJ, Nadkarni V, Berg RA, Osmond MH, Wells G, Nesbitt L, et al. Out-of-hospital pediatric cardiac arrest: an epidemiologic review and assessment of current knowledge. *Ann Emerg Med* 2005;46:512–22. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2005.05.028>.
- [6] Hirlekar G, Jonsson M, Karlsson T, Hollenberg J, Albertsson P, Herlitz J. Comorbidity and survival in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;133:118–23. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.10.006>.
- [7] Cummins RO, Eisenberg MS, Hallstrom AP, Litwin PE. Survival of out-of-hospital cardiac arrest with early initiation of cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med* 1985;3:114–9. [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(85\)90032-4](https://doi.org/10.1016/0735-6757(85)90032-4).
- [8] Pellissier S. Chapitre 7. Variabilité du rythme cardiaque. Dunod; 2013.
- [9] Fredericq L. La suppression du noeud de Keith-Flack. *Bull Académie R Médecine Belg* 1926;6:580–582.
- [10] Spinale F G, Fulbright B M, Mukherjee R, Tanaka R, Hu J, Crawford F A, et al. Relation between ventricular and myocyte function with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circ Res* 1992;71:174–87. <https://doi.org/10.1161/01.RES.71.1.174>.

- [11] Suma K. Sunao Tawara: A Father of Modern Cardiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:88–96. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2001.00088.x>.
- [12] Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part III: Intraventricular Conduction Disturbances A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:976–81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.013>.
- [13] Surawicz B. U Wave: Facts, Hypotheses, Misconceptions, and Misnomers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1998.tb00890.x>.
- [14] Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015;95:100–47. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.016>.
- [15] Hittinger L, Lopes ME. Arrêt Cardiocirculatoire. n.d.
- [16] Mehta C, Brady W. Pulseless electrical activity in cardiac arrest: electrocardiographic presentations and management considerations based on the electrocardiogram. *Am J Emerg Med* 2012;30:236–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.08.017>.
- [17] Paradis NA, Martin GB, Goetting MG, Rivers EP, Feingold M, Nowak RM. Aortic pressure during human cardiac arrest. Identification of pseudo-electromechanical dissociation. *Chest* 1992;101:123–8. <https://doi.org/10.1378/chest.101.1.123>.
- [18] Zipes DP. Electrophysiological mechanisms involved in ventricular fibrillation. *Circulation* 1975;52:III120-30.
- [19] Touboul P. Fibrillation ventriculaire. *EMC - Cardiol-Angéiologie* 2004;1:68–79. <https://doi.org/10.1016/j.emcaa.2003.12.005>.
- [20] Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010;81:1400. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.015>.
- [21] Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GEA, Alfonzo A, Bierens JJ, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: section 4. Cardiac arrest in special circumstances 2015.

- [22] Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, Heffner AC, Hoyte CO, Orkin AM, et al. Part 10: special circumstances of resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132:S501–S518. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000264>.
- [23] Jacobs I, Nadkarni V, ILCOR Task Force on Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcomes. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports. *Circulation* 2004;110:3385–97. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000147236.85306.15>.
- [24] Gräsner J-T, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* 2016;105:188–95. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.004>.
- [25] Herlitz J, Svensson L, Engdahl J, Gelberg J, Silfverstolpe J, Wisten A, et al. Characteristics of cardiac arrest and resuscitation by age group: an analysis from the Swedish Cardiac Arrest Registry. *Am J Emerg Med* 2007;25:1025–31. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.03.008>.
- [26] Kitamura T, Kiyohara K, Sakai T, Iwami T, Nishiyama C, Kajino K, et al. Epidemiology and outcome of adult out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin in Osaka: a population-based study. *BMJ Open* 2014;4:e006462. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006462>.
- [27] Hess EP, Campbell RL, White RD. Epidemiology, trends, and outcome of out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. *Resuscitation* 2007;72:200–6. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.06.040>.
- [28] Hiemstra B, Bergman R, Absalom AR, van der Naalt J, van der Harst P, de Vos R, et al. Long-term outcome of elderly out-of-hospital cardiac arrest survivors as compared with their younger counterparts and the general population. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018;12:341–9. <https://doi.org/10.1177/1753944718792420>.
- [29] Zive DM, Schmicker R, Daya M, Kudenchuk P, Nichol G, Rittenberger JC, et al. Survival and variability over time from out of hospital cardiac arrest across large geographically diverse communities participating in the Resuscitation Outcomes Consortium. *Resuscitation* 2018;131:74–82. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.023>.
- [30] Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-146. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998>.

- [31] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146–603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.
- [32] Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;67:75–80. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.03.021>.
- [33] Kleinman M, Perkins G, Bhanji F, Billi J, Bray J, Callaway C, et al. ILCOR Scientific Knowledge Gaps and Clinical Research Priorities for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: A Consensus Statement. *Circulation* 2018;137:e802–19. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000561>.
- [34] Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81:1479–87. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.006>.
- [35] Hawkes C, Booth S, Ji C, Brace-McDonnell SJ, Whittington A, Mapstone J, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrests in England. *Resuscitation* 2017;110:133–40. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.10.030>.
- [36] Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nitta M, Nagao K, Nonogi H, et al. Nationwide Improvements in Survival From Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Japan. *Circulation* 2012;126:2834–43. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.109496>.
- [37] Luc G, Baert V, Escutnaire J, Genin M, Vilhelm C, Di Pompéo C, et al. Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest: A French national incidence and mid-term survival rate study. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:131–5. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.04.006>.
- [38] Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Jouven X, et al. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2004;93:1455–60. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.002>.
- [39] Buick JE, Drennan IR, Scales DC, Brooks SC, Byers A, Cheskes S, et al. Improving Temporal Trends in Survival and Neurological Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e003561. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003561>.
- [40] Morrison LJ, Nichol G, Rea TD, Christenson J, Callaway CW, Stephens S, et al. Rationale, development and implementation of the Resuscitation Outcomes Consortium Epistry-Cardiac Arrest. *Resuscitation* 2008;78:161–9. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.02.020>.

- [41] Nolan J. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) process for developing guidelines. *Notf Rettungsmedizin* 2013;16:340–2. <https://doi.org/10.1007/s10049-012-1680-8>.
- [42] Kloeck W, Cummins R, Chamberlain D, Bossaert L, Callanan V, Carli P, et al. The Universal ALS algorithm. An advisory statement by the Advanced Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 1997;34:109–11. [https://doi.org/10.1016/s0300-9572\(97\)01100-3](https://doi.org/10.1016/s0300-9572(97)01100-3).
- [43] Nadkarni V, Hazinski MF, Zideman D, Kattwinkel J, Quan L, Bingham R, et al. Paediatric life support: An advisory statement by the Paediatric Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 1997;34:115–27. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(97\)01102-7](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(97)01102-7).
- [44] Handley AJ, Monsieurs KG, Bossaert LL. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Adult Basic Life Support. *Resuscitation* 2001;48:199–205. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(00\)00377-4](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(00)00377-4).
- [45] Phillips B, Zideman D, Garcia-Castrillo L, Felix M, Shwarz-Schwierin V. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Advanced Paediatric Life Support. *Resuscitation* 2001;48:231–4. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(00\)00381-6](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(00)00381-6).
- [46] de Latorre F, Nolan J, Robertson C, Chamberlain D, Baskett P. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Adult Advanced Life Support. *Resuscitation* 2001;48:211–21. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(00\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(00)00379-8).
- [47] Hazinski M, Nolan J, Billi J, Böttiger B, Bossaert L, de Caen A, et al. Part 1: Executive Summary. *Circulation* 2010;122:S250–75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970897>.
- [48] Nolan JP, Hazinski MF, Billi JE, Boettiger BW, Bossaert L, Caen AR de, et al. Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010;81:e1–25. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.002>.
- [49] Morrison L, Kierzek G, Diekema D, Sayre M, Silvers S, Idris A, et al. Part 3: Ethics. *Circulation* 2010;122:S665–75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970905>.
- [50] Morrison L, Gent L, Lang E, Nunnally M, Parker M, Callaway C, et al. Part 2: Evidence Evaluation and Management of Conflicts of Interest. *Circulation* 2015;132:S368–82. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000253>.

- [51] Travers Andrew H., Perkins Gavin D., Berg Robert A., Castren Maaret, Considine Julie, Escalante Raffo, et al. Part 3: Adult Basic Life Support and Automated External Defibrillation. *Circulation* 2015;132:S51–83. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000272>.
- [52] Callaway C, Soar J, Aibiki M, Böttiger B, Brooks Steven C., Deakin C, et al. Part 4: Advanced Life Support. *Circulation* 2015;132:S84–145. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000273>.
- [53] Welsford M, Nikolaou N, Beygui F, Bossaert L, Ghaemmaghami C, Nonogi H, et al. Part 5: Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2015;132:S146–76. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000274>.
- [54] Bhanji F, Finn J, Lockey A, Monsieurs K, Frengley Robert, Iwami T, et al. Part 8: Education, Implementation, and Teams. *Circulation* 2015;132:S242–68. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000277>.
- [55] Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO, Hallstrom AP. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: A graphic model. *Ann Emerg Med* 1993;22:1652–8. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(05\)81302-2](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(05)81302-2).
- [56] Sasson C, Rogers M, Dahl J, Kellermann A. Predictors of Survival From Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:63–81. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.889576>.
- [57] Cummins R O, Ornato J P, Thies W H, Pepe P E. Improving survival from sudden cardiac arrest: the “chain of survival” concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 1991;83:1832–47. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.83.5.1832>.
- [58] Stratton S, Niemann JT. Effects of Adding Links to “The Chain of Survival” for Prehospital Cardiac Arrest: A Contrast in Outcomes in 1975 and 1995 at a Single Institution. *Ann Emerg Med* 1998;31:471–7. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(98\)70256-2](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(98)70256-2).
- [59] Stiell IG. Cardiac arrest in your community: are there weak links in the chain of survival? *CMAJ Can Med Assoc J* 1993;149:563–5.
- [60] Handley AJ, Koster R, Monsieurs K, Perkins GD, Davies S, Bossaert L. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005: Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2005;67:S7–23. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.10.007>.
- [61] Deakin CD. The chain of survival: Not all links are equal. *Resuscitation* 2018;126:80–2. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.02.012>.

- [62] Waalewijn RA, Tijssen JGP, Koster RW. Bystander initiated actions in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: results from the Amsterdam Resuscitation Study (ARRESUST). *Resuscitation* 2001;50:273–9. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(01\)00354-9](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(01)00354-9).
- [63] Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, Spaite DW, Larsen MP. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model. *Circulation* 1997;96:3308–13. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.10.3308>.
- [64] Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J, Rosenqvist M, Hollenberg J, Nordberg P, et al. Early Cardiopulmonary Resuscitation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2015;372:2307–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405796>.
- [65] Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castrén M, Smyth MA, Olasveengen T, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation* 2015;95:81–99. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.015>.
- [66] Berdowski J, Blom MT, Bardai A, Tan HL, Tijssen JGP, Koster RW. Impact of onsite or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2011;124:2225–32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015545>.
- [67] Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, Rea T, Aufderheide TP, Davis D, et al. Survival After Application of Automatic External Defibrillators Before Arrival of the Emergency Medical System: Evaluation in the Resuscitation Outcomes Consortium Population of 21 Million. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1713–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.077>.
- [68] Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, Koster RW. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002;54:31–6. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(02\)00047-3](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(02)00047-3).
- [69] Razzak JA, Kellermann AL. Emergency medical care in developing countries: is it worthwhile? *Bull World Health Organ* 2002;80:900–5.
- [70] Al-Shaqsi S. Models of International Emergency Medical Service (EMS) Systems. *Oman Med J* 2010;25:320–3. <https://doi.org/10.5001/omj.2010.92>.
- [71] Martinez R. New Vision for the Role of Emergency Medical Services. *Ann Emerg Med* 1998;32:594–9. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(98\)70039-3](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(98)70039-3).
- [72] Roudsari BS, Nathens AB, Cameron P, Civil I, Gruen RL, Koepsell TD, et al. International comparison of prehospital trauma care systems. *Injury* 2007;38:993–1000. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2007.03.028>.

- [73] Dick WF. Anglo-American vs. Franco-German emergency medical services system. *Prehospital Disaster Med* 2003;18:29–35; discussion 35–37. <https://doi.org/10.1017/S1049023X00000650>.
- [74] Seamon MJ, Fisher CA, Gaughan J, Lloyd M, Bradley KM, Santora TA, et al. Prehospital Procedures Before Emergency Department Thoracotomy: “Scoop and Run” Saves Lives. *J Trauma Acute Care Surg* 2007;63:113. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31806842a1>.
- [75] Pozner CN, Zane R, Nelson SJ, Levine M. International EMS systems: The United States: past, present, and future. *Resuscitation* 2004;60:239–44. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2003.11.004>.
- [76] Symons P, Shuster M. International EMS Systems: Canada. *Resuscitation* 2004;63:119–22. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2004.06.010>.
- [77] Trevithick S, Flabouris A, Tall G, Webber C f. International EMS Systems: New South Wales, Australia. *Resuscitation* 2003;59:165–70. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(03\)00343-5](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(03)00343-5).
- [78] Hay HI. EMS in New Zealand. *Emerg Med Serv* 2000;29:95–7, 109.
- [79] Al-Shaqsi SZK. EMS in the Sultanate of Oman. *Resuscitation* 2009;80:740–2. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.04.011>.
- [80] Penverne Y, Jenvrin J, Danet N, CARIÉ SP, Potel G, Loué B, et al. SAMU Centre 15: de nouveaux métiers et nouvelles pratiques. *Congrès Urgences* 2009:793–806.
- [81] Fleischmann T, Fulde G. Emergency medicine in modern Europe. *Emerg Med Australas EMA* 2007;19:300–2. <https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2007.00991.x>.
- [82] Roessler M, Zuzan O. EMS systems in Germany. *Resuscitation* 2006;68:45–9. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.08.004>.
- [83] Adnet F, Lapostolle F. International EMS systems: France. *Resuscitation* 2004;63:7–9. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2004.04.001>.
- [84] Papaspyrou E, Setzis D, Grosomanidis V, Manikis D, Boutlis D, Ressos C. International EMS systems: Greece. *Resuscitation* 2004;63:255–9. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2004.06.009>.
- [85] Spiteri A. EMS systems in Malta. *Resuscitation* 2008;76:165–7. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2007.07.029>.
- [86] Weninger P, Hertz H, Mauritz W. International EMS: Austria. *Resuscitation* 2005;65:249–54. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.03.006>.

- [87] Bülow H-H, Sprung CL, Reinhart K, Prayag S, Du B, Armaganidis A, et al. The world's major religions' points of view on end-of-life decisions in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2008;34:423–30. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0973-8>.
- [88] Riva Gabriel, Ringh Mattias, Jonsson Martin, Svensson Leif, Herlitz Johan, Claesson Andreas, et al. Survival in Out-of-Hospital Cardiac Arrest After Standard Cardiopulmonary Resuscitation or Chest Compressions Only Before Arrival of Emergency Medical Services. *Circulation* 2019;139:2600–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038179>.
- [89] Yang Z, Liang H, Li J, Qiu S, He Z, Li J, et al. Comparing the efficacy of bag-valve mask, endotracheal intubation, and laryngeal mask airway for subjects with out-of-hospital cardiac arrest: an indirect meta-analysis. *Ann Transl Med* 2019;7. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.05.21>.
- [90] Amey BD, Harrison EE, Straub EJ, McLeod M. Paramedic use of intracardiac medications in prehospital sudden cardiac death. *J Am Coll Emerg Physicians* 1978;7:130–4. [https://doi.org/10.1016/S0361-1124\(78\)80303-7](https://doi.org/10.1016/S0361-1124(78)80303-7).
- [91] Reades R, Studnek JR, Vandeventer S, Garrett J. Intraosseous Versus Intravenous Vascular Access During Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med* 2011;58:509–16. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.07.020>.
- [92] Mody P, Brown SP, Kudenchuk PJ, Chan PS, Khera R, Ayers C, et al. Intraosseous versus intravenous access in patients with out-of-hospital cardiac arrest: Insights from the resuscitation outcomes consortium continuous chest compression trial. *Resuscitation* 2019;134:69–75. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.10.031>.
- [93] Nguyen L, Suarez S, Daniels J, Sanchez C, Landry K, Redfield C. Effect of Intravenous Versus Intraosseous Access in Prehospital Cardiac Arrest. *Air Med J* 2019;38:147–9. <https://doi.org/10.1016/j.amj.2019.02.005>.
- [94] Reynolds JC, Salcido DD, Menegazzi JJ. Coronary Perfusion Pressure and Return of Spontaneous Circulation after Prolonged Cardiac Arrest. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir* 2010;14:78–84. <https://doi.org/10.3109/10903120903349796>.
- [95] Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, et al. Coronary Perfusion Pressure and the Return of Spontaneous Circulation in Human Cardiopulmonary Resuscitation. *JAMA* 1990;263:1106–13. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440080084029>.

- [96] Wasilewski MA, Myers VD, Recchia FA, Feldman AM, Tilley DG. Arginine Vasopressin Receptor Signaling and Functional Outcomes in Heart Failure. *Cell Signal* 2016;28:224–33. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2015.07.021>.
- [97] Bouali DBRCR, Revelly JP. Utilisation de la vasopressine lors d'états de choc et d'arrêts cardiaques. *Rev Médicale Suisse* 2001;3:21803.
- [98] Popp E, Vogel P, Teschendorf P, Böttiger BW. Vasopressors are essential during cardiopulmonary resuscitation in rats: Is vasopressin superior to adrenaline? *Resuscitation* 2007;72:137–44. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.05.015>.
- [99] Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A Comparison of Vasopressin and Epinephrine for Out-of-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation. *N Engl J Med* 2004;350:105–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025431>.
- [100] Finn J, Jacobs I, Williams TA, Gates S, Perkins GD. Adrenaline and vasopressin for cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD003179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003179.pub2>.
- [101] Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129–47.
- [102] Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med* 1987;316:455–466.
- [103] Touboul P, Atallah G, Gressard A, Kirkorian G. Effects of amiodarone on sinus node in man. *Br Heart J* 1979;42:573–8. <https://doi.org/10.1136/hrt.42.5.573>.
- [104] Torres V, Tepper D, Flowers D, Wynn J, Lam S, Keefe D, et al. QT prolongation and the antiarrhythmic efficacy of amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:142–7. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80272-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80272-8).
- [105] Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002;346:884–890. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013029>.
- [106] Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999;341:871–878. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909163411203>.
- [107] Vergne M, Querellou E, Lacotte-Marly E, Castellan P, Jaffrelot M, Mansourati J, et al. Stratégie d'utilisation des antiarythmiques en phase préhospitalière et aux urgences. *Réanimation* 2005;14:700–6. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2005.09.021>.

- [108] Bishop RL, Weisfeldt ML. Sodium Bicarbonate Administration During Cardiac Arrest: Effect on Arterial pH, Pco₂, and Osmolality. *JAMA* 1976;235:506–9. <https://doi.org/10.1001/jama.1976.03260310020014>.
- [109] Arieff AI, Leach W, Park R, Lazarowitz VC. Systemic effects of NaHCO₃ in experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 1982;242:F586-591. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1982.242.6.F586>.
- [110] Velissaris D, Karamouzou V, Pierrakos C, Koniari I, Apostolopoulou C, Karanikolas M. Use of Sodium Bicarbonate in Cardiac Arrest: Current Guidelines and Literature Review. *J Clin Med Res* 2016;8:277–83. <https://doi.org/10.14740/jocmr2456w>.
- [111] Silfvast T. Cause of death in unsuccessful prehospital resuscitation. *J Intern Med* 1991;229:331–335. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00355.x>.
- [112] Spaulding CM, Joly L-M, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut J-FA, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629–1633. <https://doi.org/10.1056/NEJM199706053362302>.
- [113] Böttiger BW, Arntz H-R, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, et al. Thrombolysis during Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2008;359:2651–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070570>.
- [114] Besnier E, Grange S, Tamion F. Solutés balancés en réanimation. *Réanimation* 2016;25:212–20. <https://doi.org/10.1007/s13546-016-1171-x>.
- [115] Molkou P. L’histoire de l’adrénaline. *Rev Fr Allergol* 2010;50:584–6. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2010.07.003>.
- [116] Takamine J. The blood-pressure raising principle of the suprarenal gland. *J Am Med Assoc* 1902;XXXVIII:153–5. <https://doi.org/10.1001/jama.1902.62480030011001c>.
- [117] Elboughdiri N, Hannachi A, Jamoussi B, Romhane M, Abderraba A, Furst W. Optimisation des conditions d’extraction du resorcinol, de l’hydroquinone & de pyrocatechol. *J Algerian Chem Soc Société Algér Chim* 2009;19:73–85.
- [118] Nagatsu T, Levitt M, Udenfriend S. Tyrosine hydroxylase the initial step in norepinephrine biosynthesis. *J Biol Chem* 1964;239:2910–2917.
- [119] Wong DL. Epinephrine Biosynthesis: Hormonal and Neural Control During Stress. *Cell Mol Neurobiol* 2006;26:889–98. <https://doi.org/10.1007/s10571-006-9056-6>.
- [120] Morrill P. Pharmacotherapeutics of Positive Inotropes. *AORN J* 2000;71:171–85. [https://doi.org/10.1016/S0001-2092\(06\)62180-7](https://doi.org/10.1016/S0001-2092(06)62180-7).

- [121] Molinoff PB. α - and β -Adrenergic Receptor Subtypes. *Drugs* 1984;28:1–15. <https://doi.org/10.2165/00003495-198400282-00002>.
- [122] Oualha M. Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant. 2013.
- [123] Nolan JP, Perkins GD. Is there a role for adrenaline during cardiopulmonary resuscitation? *Curr Opin Crit Care* 2013;19:169–74. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328360ec51>.
- [124] McDonald JL. Coronary perfusion pressure during CPR in human beings. *Ann Emerg Med* 1983;12:144. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(83\)80241-8](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(83)80241-8).
- [125] Lehnart SE, Wehrens XH, Marks AR. Calstabin deficiency, ryanodine receptors, and sudden cardiac death. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322:1267–1279. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.032>.
- [126] Beiser DG, Carr GE, Edelson DP, Peberdy MA, Hoek TLV. Derangements in blood glucose following initial resuscitation from in-hospital cardiac arrest: A report from the national registry of cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2009;80:624–30. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.02.011>.
- [127] Nolan JP, Laver SR, Welch CA, Harrison DA, Gupta V, Rowan K. Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database*. *Anaesthesia* 2007;62:1207–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05232.x>.
- [128] Geri G, Cariou A. Syndrome post-arrêt cardiaque. *Médecine Intensive Réanimation* 2016;25:464–74. <https://doi.org/10.1007/s13546-016-1191-6>.
- [129] Fukuda T, Fukuda-Ohashi N, Doi K, Matsubara T, Yahagi N. Effective Pre-hospital Care for Out-of-hospital Cardiac Arrest Caused by Respiratory Disease. *Heart Lung Circ* 2015;24:241–9. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.09.004>.
- [130] Goto Y, Maeda T, Goto YN. Effects of prehospital epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest with initial non-shockable rhythm: an observational cohort study. *Crit Care* 2013;17:R188. <https://doi.org/10.1186/cc12872>.
- [131] Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, Nagata T, Wakata Y, Miyazaki S. Prehospital Epinephrine Use and Survival Among Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* 2012;307:1161–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.294>.
- [132] Hayashi Y, Iwami T, Kitamura T, Nishiuchi T, Kajino K, Sakai T, et al. Impact of Early Intravenous Epinephrine Administration on Outcomes Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circ J* 2012;76:1639–45. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-1433>.

- [133] Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B, Axelsson Å, Bång A, Holmberg S. Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference? *Resuscitation* 1995;29:195–201. [https://doi.org/10.1016/0300-9572\(94\)00851-6](https://doi.org/10.1016/0300-9572(94)00851-6).
- [134] Eng Hock Ong M, Tan EH, Ng FSP, Panchalingham A, Lim SH, Manning PG, et al. Survival Outcomes With the Introduction of Intravenous Epinephrine in the Management of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Ann Emerg Med* 2007;50:635–42. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2007.03.028>.
- [135] Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Low chance of survival among patients requiring adrenaline (epinephrine) or intubation after out-of-hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation* 2002;54:37–45. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(02\)00048-5](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(02)00048-5).
- [136] Tomio J, Nakahara S, Takahashi H, Ichikawa M, Nishida M, Morimura N, et al. Effectiveness of Prehospital Epinephrine Administration in Improving Long-term Outcomes of Witnessed Out-of-hospital Cardiac Arrest Patients with Initial Non-shockable Rhythms. *Prehosp Emerg Care* 2017;21:432–41. <https://doi.org/10.1080/10903127.2016.1274347>.
- [137] Nakahara S, Tomio J, Takahashi H, Ichikawa M, Nishida M, Morimura N, et al. Evaluation of pre-hospital administration of adrenaline (epinephrine) by emergency medical services for patients with out of hospital cardiac arrest in Japan: controlled propensity matched retrospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f6829. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6829>.
- [138] Machida M, Miura S, Matsuo K, Ishikura H, Saku K. Effect of intravenous adrenaline before arrival at the hospital in out-of-hospital cardiac arrest. *J Cardiol* 2012;60:503–7. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.07.001>.
- [139] Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Bougle A, Daviaud F, et al. Is Epinephrine During Cardiac Arrest Associated With Worse Outcomes in Resuscitated Patients? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2360–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.036>.
- [140] Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous Drug Administration During Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Trial. *JAMA* 2009;302:2222–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1729>.
- [141] Olasveengen TM, Wik L, Sunde K, Steen PA. Outcome when adrenaline (epinephrine) was actually given vs. not given – post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Resuscitation* 2012;83:327–32. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.11.011>.
- [142] Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation* 2011;82:1138–43. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.06.029>.

- [143] Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP, Scomparin C, et al. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2018;379:711–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806842>.
- [144] Fukuda T, Matsubara T, Doi K, Fukuda-Ohashi N, Yahagi N. Predictors of favorable and poor prognosis in unwitnessed out-of-hospital cardiac arrest with a non-shockable initial rhythm. *Int J Cardiol* 2014;176:910–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.057>.
- [145] Dumas F, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: Role of aetiology and presenting arrest rhythm. *Resuscitation* 2012;83:1001–5. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.01.029>.
- [146] Perkins GD, Kenna C, Ji C, Deakin CD, Nolan JP, Quinn T, et al. The effects of adrenaline in out of hospital cardiac arrest with shockable and non-shockable rhythms: Findings from the PACA and PARAMEDIC-2 randomised controlled trials. *Resuscitation* 2019;140:55–63. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.05.007>.
- [147] Hubble MW, Johnson C, Blackwelder J, Collopy K, Houston S, Martin M, et al. Probability of Return of Spontaneous Circulation as a Function of Timing of Vasopressor Administration in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Prehosp Emerg Care* 2015;19:457–63. <https://doi.org/10.3109/10903127.2015.1005262>.
- [148] Tanaka H, Takyu H, Sagisaka R, Ueta H, Shirakawa T, Kinoshi T, et al. Favorable neurological outcomes by early epinephrine administration within 19 minutes after EMS call for out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med* 2016;34:2284–90. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.08.026>.
- [149] Ono Y, Hayakawa M, Wada T, Sawamura A, Gando S. Effects of prehospital epinephrine administration on neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *J Intensive Care* 2015;3:29. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0094-3>.
- [150] Sagisaka R, Tanaka H, Takyu H, Ueta H, Tanaka S. Effects of repeated epinephrine administration and administer timing on witnessed out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med* 2017;35:1462–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.04.052>.
- [151] Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2019;380:394–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1816187>.
- [152] Brown CG, Martin DR, Pepe PE, Stueven H, Cummins RO, Gonzalez E, et al. A Comparison of Standard-Dose and High-Dose Epinephrine in Cardiac Arrest outside the Hospital. *N Engl J Med* 1992;327:1051–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199210083271503>.

- [153] Callaham M, Madsen CD, Barton CW, Saunders CE, Pointer J. A Randomized Clinical Trial of High-Dose Epinephrine and Norepinephrine vs Standard-Dose Epinephrine in Prehospital Cardiac Arrest. *JAMA* 1992;268:2667–72. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490190067033>.
- [154] Gueugniaud P-Y, Mols P, Goldstein P, Pham E, Dubien P-Y, Deweerdt C, et al. A Comparison of Repeated High Doses and Repeated Standard Doses of Epinephrine for Cardiac Arrest Outside the Hospital. *N Engl J Med* 1998;339:1595–601. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811263392204>.
- [155] Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN, Wells GA, Raman S, Stark RM, et al. High-Dose Epinephrine in Adult Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 1992;327:1045–50. <https://doi.org/10.1056/NEJM199210083271502>.
- [156] Fisk CA, Olsufka M, Yin L, McCoy AM, Latimer AJ, Maynard C, et al. Lower-dose epinephrine administration and out-of-hospital cardiac arrest outcomes. *Resuscitation* 2018;124:43–8. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.01.004>.
- [157] Jouffroy R, Saade A, Alexandre P, Philippe P, Carli P, Vivien B. Epinephrine administration in non-shockable out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2019;37:387–90. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.05.055>.
- [158] Fothergill RT, Emmerson AC, Iyer R, Lazarus J, Whitbread M, Nolan JP, et al. Repeated adrenaline doses and survival from an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2019;138:316–21. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.01.022>.
- [159] Glover BM, Brown SP, Morrison L, Davis D, Kudenchuk PJ, Van Ottingham L, et al. Wide variability in drug use in out-of-hospital cardiac arrest: A report from the resuscitation outcomes consortium. *Resuscitation* 2012;83:1324–30. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.07.008>.
- [160] Callaway CW, Donnino MW. Testing Epinephrine for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2018;379:787–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1808255>.
- [161] Eisenberg MS. Resuscitate!: how your community can improve survival from sudden cardiac arrest. University of Washington Press; 2013.
- [162] Gorgels APM, Gijsbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJJ. Out-of-hospital cardiac arrest-the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 2003;24:1204–9. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00191-X](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00191-X).

- [163] McNally B, Stokes A, Crouch A, Kellermann AL. CARES: Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival. *Ann Emerg Med* 2009;54:674-683.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.03.018>.
- [164] Eng Hock Ong M, Shin SD, De Souza NNA, Tanaka H, Nishiuchi T, Song KJ, et al. Outcomes for out-of-hospital cardiac arrests across 7 countries in Asia: The Pan Asian Resuscitation Outcomes Study (PAROS). *Resuscitation* 2015;96:100–8. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.026>.
- [165] Gräsner J-T, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* 2016;105:188–95. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.004>.
- [166] Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, Berg RA, Bhanji F, Biarent D, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Statement for Healthcare Professionals From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Resuscitation* 2015;96:328–40. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.11.002>.
- [167] Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett P, Becker L, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. Task Force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Ann Emerg Med* 1991;20:861–74.
- [168] Baert V, Escutnaire J, Nehme Z, Mols P, Lagadec S, Vilhelm C, et al. Development of an online, universal, Utstein registry-based, care practice report card to improve out-of-hospital resuscitation practices. *J Eval Clin Pract* 2018;24:431–8. <https://doi.org/10.1111/jep.12880>.
- [169] Ajam K, Gold LS, Beck SS, Damon S, Phelps R, Rea TD. Reliability of the Cerebral Performance Category to classify neurological status among survivors of ventricular fibrillation arrest: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:38. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-19-38>.

- [170] Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Epinephrine in Cardiac Arrest. *J Emerg Med* 2017;52:809–14. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.12.020>.
- [171] Luc G, Baert V, Escutnaire J, Genin M, Vilhelm C, Di Pompéo C, et al. Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest: A French national incidence and mid-term survival rate study. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:131–5. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.04.006>.
- [172] Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41–55. <https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41>.
- [173] Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat* 2011;10:150–61. <https://doi.org/10.1002/pst.433>.
- [174] Nuño MM, Gillen DL. Chapter 5 - Alternative Sampling Designs for Time-to-Event Data With Applications to Biomarker Discovery in Alzheimer's Disease. In: Srinivasa Rao ASR, Pyne S, Rao CR, editors. *Handb. Stat., vol. 36*, Elsevier; 2017, p. 105–66. <https://doi.org/10.1016/bs.host.2017.08.001>.
- [175] Chan YH. Biostatistics 305. Multinomial logistic regression. *Singapore Med J* 2005;46:259.
- [176] Hubert H, Tazarourte K, Wiel E, Zitouni D, Vilhelm C, Escutnaire J, et al. Rationale, methodology, implementation, and first results of the French out-of-hospital cardiac arrest registry. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir* 2014;18:511–9. <https://doi.org/10.3109/10903127.2014.916024>.
- [177] Citerio G, Galli D, Cesana GC, Bosio M, Landriscina M, Raimondi M, et al. Emergency system prospective performance evaluation for cardiac arrest in Lombardia, an Italian region. *Resuscitation* 2002;55:247–54. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(02\)00267-8](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(02)00267-8).
- [178] Iwami T, Hiraide A, Nakanishi N, Hayashi Y, Nishiuchi T, Uejima T, et al. Outcome and characteristics of out-of-hospital cardiac arrest according to location of arrest: A report from a large-scale, population-based study in Osaka, Japan. *Resuscitation* 2006;69:221–8. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.08.018>.
- [179] Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81:1479–87. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.006>.
- [180] Girotra S, van Diepen S, Nallamothu B, Carrel M, Vellano Kimberly, Anderson M, et al. Regional Variation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survival in the United States. *Circulation* 2016;133:2159–68. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018175>.

- [181] Weaver WD, Cobb LA, Hallstrom AP, Fahrenbruch C, Copass MK, Ray R. Factors influencing survival after out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:752–7. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80332-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80332-1).
- [182] Lund-Kordahl I, Olasveengen TM, Lorem T, Samdal M, Wik L, Sunde K. Improving outcome after out-of-hospital cardiac arrest by strengthening weak links of the local Chain of Survival; quality of advanced life support and post-resuscitation care. *Resuscitation* 2010;81:422–6. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.12.020>.
- [183] Geri G, Fahrenbruch C, Meischke H, Painter I, White L, Rea TD, et al. Effects of bystander CPR following out-of-hospital cardiac arrest on hospital costs and long-term survival. *Resuscitation* 2017;115:129–34. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.04.016>.
- [184] Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, et al. Association of National Initiatives to Improve Cardiac Arrest Management With Rates of Bystander Intervention and Patient Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* 2013;310:1377–84. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278483>.
- [185] Karam N, Narayanan K, Bougouin W, Benameur N, Beganton F, Jost D, et al. Major regional differences in Automated External Defibrillator placement and Basic Life Support training in France: Further needs for coordinated implementation. *Resuscitation* 2017;118:49–54. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.07.002>.
- [186] Kitamura T, Kiyohara K, Sakai T, Matsuyama T, Hatakeyama T, Shimamoto T, et al. Public-Access Defibrillation and Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Japan. *N Engl J Med* 2016;375:1649–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1600011>.
- [187] Hansen SM, Hansen CM, Folke F, Rajan S, Kragholm K, Ejlskov L, et al. Bystander Defibrillation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Public vs Residential Locations. *JAMA Cardiol* 2017;2:507–14. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0008>.
- [188] Adnet F, Triba MN, Borron SW, Lapostolle F, Hubert H, Gueugniaud P-Y, et al. Cardiopulmonary resuscitation duration and survival in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2017;111:74–81. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.11.024>.
- [189] Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B, Axelsson Å, Bång A, Holmberg S. Survival in patients found to have ventricular fibrillation after cardiac arrest witnessed outside hospital. *Eur Heart J* 1994;15:1628–33. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060445>.
- [190] Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Incidence, duration and survival of ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Resuscitation* 2000;44:7–17. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(99\)00155-0](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(99)00155-0).

- [191] Herlitz J, Bång A, Gunnarsson J, Engdahl J, Karlson BW, Lindqvist J, et al. Factors associated with survival to hospital discharge among patients hospitalised alive after out of hospital cardiac arrest: change in outcome over 20 years in the community of Göteborg, Sweden. *Heart* 2003;89:25–30. <https://doi.org/10.1136/heart.89.1.25>.
- [192] Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, Sørebo H, Svensson L, Fellows B, et al. Quality of Cardiopulmonary Resuscitation During Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* 2005;293:299–304. <https://doi.org/10.1001/jama.293.3.299>.
- [193] Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Cobbe SM. Effect of reducing ambulance response times on deaths from out of hospital cardiac arrest: cohort study. *BMJ* 2001;322:1385–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7299.1385>.
- [194] Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015;95:100–47. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.016>.
- [195] Robertson (UK) C, Steen (Norway) P, Adgey (UK) J, Bossaert (Belgium) L, Carli (France) P, Chamberlain (UK) D, et al. The 1998 European Resuscitation Council guidelines for adult advanced life support: A statement from the Working Group on Advanced Life Support, and approved by the executive committee of the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 1998;37:81–90. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(98\)00035-5](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(98)00035-5).
- [196] Mashiko K, Otsuka T, Shimazaki S, Kohama A, Kamishima G, Katsurada K, et al. An outcome study of out-of-hospital cardiac arrest using the Utstein template—a Japanese experience. *Resuscitation* 2002;55:241–6. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(02\)00207-1](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(02)00207-1).
- [197] Ristagno G, Sun S, Tang W, Castillo C, Weil MH. Effects of epinephrine and vasopressin on cerebral microcirculatory flows during and after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2007;35:2145–2149. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000280427.76175.D2>.
- [198] Pouessel G, Beaudouin E, Deschildre A. Dispositifs auto-injectables d’adrénaline : lequel choisir ? *Rev Fr Allergol* 2016;56:378–88. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2016.03.005>.
- [199] Lemiale V, Cariou A. Syndrome post-réanimation de l’arrêt cardiaque. *Prat En Anesth Réanimation* 2009;13:19–24. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2008.12.004>.
- [200] Attaran RR, Ewy GA. Epinephrine in resuscitation: curse or cure? *Future Cardiol* 2010;6:473–482. <https://doi.org/10.2217/fca.10.24>.
- [201] Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD, Bhanji F, Guadagno E. Extracorporeal resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest in adults: A systematic review of

international practices and outcomes. *Resuscitation* 2016;101:12–20. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.01.018>.

[202] Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:S444-464. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000261>.

[203] Vukmir RB. Survival from prehospital cardiac arrest is critically dependent upon response time. *Resuscitation* 2006;69:229–34. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.08.014>.

[204] Bossaert LL, Perkins GD, Askitopoulou H, Raffay VI, Greif R, Haywood KL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 11. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resusc-Limerick* 1972 *Currens* 2015;95:302–311. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.033>.

[205] Lindner KH, Ahnefeld FW, Schuermann W, Bowdler IM. Epinephrine and Norepinephrine in Cardiopulmonary Resuscitation: Effects on Myocardial Oxygen Delivery and Consumption. *Chest* 1990;97:1458–62. <https://doi.org/10.1378/chest.97.6.1458>.

[206] de Oliveira FC, Feitosa-Filho GS, Ritt LEF. Use of beta-blockers for the treatment of cardiac arrest due to ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia: A systematic review. *Resuscitation* 2012;83:674–83. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.01.025>.

[207] Theochari E, Xanthos T, Papadimitriou D, Demestihia T, Condilis N, Tsirikos-Karapanos N, et al. Selective beta blockade improves the outcome of cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Ann Ital Chir* 2008;79:409–414.

[208] Jingjun L, Yan Z, Weijie, Dongdong Z, Guosheng L, Mingwei B. Effect and mechanism of esmolol given during cardiopulmonary resuscitation in a porcine ventricular fibrillation model. *Resuscitation* 2009;80:1052–9. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.06.003>.

[209] Yang M, Hu X, Lu X, Wu X, Xu J, Yang Z, et al. The effects of α - and β -adrenergic blocking agents on postresuscitation myocardial dysfunction and myocardial tissue injury in a rat model of cardiac arrest. *Transl Res* 2015;165:589–98. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.10.012>.

[210] Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1995;92:3089–93. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.10.3089>.

[211] Killingsworth, C, Wei, C, Dell'Italia, L, Ardell, Jeffrey L, Kingsley, M, Smith, W, et al. Short-Acting β -Adrenergic Antagonist Esmolol Given at Reperfusion Improves Survival After Prolonged

Ventricular Fibrillation. Circulation 2004;109:2469–74.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000128040.43933.D3>.

[212] Chen M-H, Lu J-Y, Xie L, Zheng J-H, Song F-Q. What is the optimal dose of epinephrine during cardiopulmonary resuscitation in a rat model? *Am J Emerg Med* 2010;28:284–90.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2008.11.023>.

[213] Sagisaka R, Tanaka H, Nakagawa K, Komine T. Does early adrenaline administration really affect long-term outcome on out-of-hospital cardiac arrest in Japan?: A time-dependent propensity score matching. *Resuscitation* 2019;142:e6–7.
<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.06.026>.

[214] Hargreaves K, Goodacre S, Mortimer P. Paramedic perceptions of the feasibility and practicalities of prehospital clinical trials: a questionnaire survey. *Emerg Med J* 2014;31:499–504.
<https://doi.org/10.1136/emered-2013-202346>.

Annexes

Annexe 1 : détermination des facteurs de confusion

Chez les patients qui présentaient un rythme choquable à l'arrivée du SMUR, aucune différence n'était retrouvée entre les patients qui avaient eu de l'adrénaline et ceux qui n'en avaient pas eu sur : l'âge, le diabète, les autres antécédents, l'absence d'antécédent et le délai d'arrivée du SMUR. Les patients qui avaient reçu de l'adrénaline pendant la RCPS étaient plus souvent des hommes (79,7% vs. 74,2%, $p=0,003$). L'ACEH avait plus lieu au domicile, en présence de témoin et le témoin était plus souvent un membre de la famille (respectivement 61,0% vs. 51,2%, $p<0,001$; 86,8% vs. 92,8%, $p<0,001$ et 57,1% vs. 36,7%, $p<0,001$). Les patients qui avaient de l'adrénaline présentaient plus souvent un antécédent cardiovasculaire (52,0% vs. 45,2% ; $p=0,003$) ou respiratoire (7,3% vs. 5,3% ; $p=0,038$) et l'origine de l'ACEH était moins souvent cardiaque (86,5% vs. 91,0% ; $p=0,003$). La réanimation était moins souvent immédiate chez les patients qui avaient eu de l'adrénaline (53,0% vs. 70,0% ; $p<0,001$), cependant les témoins et/ou sapeurs-pompiers (RCPB) réalisaient plus de massages cardiaques externes, ventilations et choquaient plus avec le défibrillateur. Le délai entre l'appel au centre de régulation médicale et la fin de la réanimation (RACS ou décès du patient) était plus long chez les patients du groupe Adrénaline (47 min vs. 25 min ; $p<0,001$). Le SMUR intubait, choquait et posait plus de voie d'injection dans le groupe Adrénaline (respectivement : 87,9% vs. 76,7%, $p<0,001$; 97,3 vs. 80,7%, $p<0,001$ et 100% vs. 96,3% ; $p<0,001$). Sur le devenir vital et neurologique des patients, les taux de survie et de bon devenir neurologique étaient plus élevés dans le groupe Non-Adrénaline (RACS : 44,2% vs. 85,9 ; $p<0,001$, survie à J0 : 44,2% vs. 85,9% ; $p<0,001$, survie à J30 : 15,0% vs. 71,0% ; $p<0,001$ et bon pronostic neurologique : 76,1% vs. 94,8%, $p<0,001$) (Annexe - Tableau 10).

Annexe - Tableau 10. Rythmes choquables : comparaison non ajustée des groupes Adrénaline et Non-Adrénaline

Caractéristiques	Adrénaline N=3 501	Non-Adrénaline N=566	p
Cas par année			<0,001
- 2011	43 (1,2)	1 (0,2)	
- 2012	362 (10,3)	39 (6,9)	
- 2013	651 (10,3)	55 (9,7)	
- 2014	613 (17,5)	79 (14,0)	
- 2015	577 (16,5)	94 (16,6)	
- 2016	460 (13,1)	107 (18,9)	
- 2017	446 (12,7)	108 (19,1)	
- 2018	348 (9,9)	83 (14,7)	
- 2019	1 (0,0)	0 (0,0)	
Âge (années)	63 [53 ;73]	61 [51 ;74]	0,498
Genre (%hommes)	2 790 (79,7)	420 (74,2)	0,003
Lieu (%domicile)	2 136 (61,0)	290 (51,2)	<0,001
Présence de témoin	3 039 (86,8)	525 (92,8)	<0,001
Qualité du témoin :			0,001
- Famille	1 998 (57,1)	208 (36,7)	
- Autre	1 476 (42,2)	353 (62,4)	
- Pas de témoin	27 (0,8)	5 (0,9)	
Antécédents :			
- Cardiovasculaire	1 820 (52,0)	256 (45,2)	0,003
- Respiratoire	272 (7,8)	30 (5,3)	0,038
- Diabète	403 (11,5)	55 (9,7)	0,224
- Autre	1 007 (28,8)	146 (25,8)	0,159
- Pas d'antécédent	703 (20,1)	94 (16,6)	0,059
Origine de l'arrêt cardiaque (cardiaque)	3 030 (86,5)	515 (91,0)	0,003
RCP immédiate	1 857 (53,0)	396 (70,0)	<0,001
Réanimation non médicalisée (RCPB)			
- Massage cardiaque externe	3 368 (96,2)	522 (92,2)	<0,001
- Ventilation	2 946 (84,1)	451 (79,7)	0,010
- Choc par un défibrillateur	2 790 (79,7)	383 (67,7)	<0,001
Réanimation spécialisée (RCPS)			
- Délai : T0 -arrivée du SMUR	17 [12 ;24]	16 [11 ;23]	0,061
- Délai : T0-fin de réanimation	47 [33 ;60]	25 [17 ;40]	<0,001
- Choc par le SMUR	3 077 (87,9)	434 (76,7)	<0,001
- Intubation	3 406 (97,3)	457 (80,7)	<0,001
- Pose d'une voie d'injection	3 501 (100,0)	545 (96,3)	<0,001
Survie :			
- RACS	1 546 (44,2)	486 (85,9)	<0,001
- Survie à J0	1 548 (44,2)	486 (85,9)	<0,001
- Survie à J30	525 (15,0)	402 (71,0)	<0,001
- Si vivant à J30, CPC 1-2	369 (76,1)	349 (94,8)	<0,001

Les résultats sont exprimés pour les variables quantitatives en médiane [Q1 ;Q3] et pour les variables qualitatives « effectif (fréquence en %) »

RCP : réanimation cardiopulmonaire ; T0 : heure de l'appel au centre de régulation ; RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque, à la sortie de réanimation ou date de décès du patient, CPC : cerebral performance categories

Lorsque le patient présentait une asystolie à l'arrivée du SMUR, aucune différence entre les patients du groupe Adrénaline et ceux du groupe Non-Adrénaline n'était retrouvée sur : le lieu de survenue de l'ACEH, les antécédents cardiovasculaires, respiratoires et autres antécédents, la cause de l'ACEH, la mise en œuvre d'un MCE et d'une ventilation au cours de la RCPB, et sur le délai d'arrivée du SMUR. Cependant certaines différences étaient observées, les patients du groupe Adrénaline étaient plus jeunes (67 ans vs. 78 ans, $p < 0,001$) et plus souvent des hommes (68,6% vs. 65,4%, $p < 0,001$). Un témoin était plus souvent présent (68,4% vs. 63,6%, $p < 0,002$), la première personne qui découvrait la victime était plus souvent un membre de la famille dans le groupe Non-Adrénaline. Dans le groupe Adrénaline, plus de patients présentaient un antécédent diabétique ou aucun antécédent (respectivement 18,0% vs. 13,0%, $p < 0,001$ et 12,8% vs. 5,2%, $p < 0,001$). Les patients du groupe Adrénaline étaient plus réanimés immédiatement (35,2% vs. 29,9%, $p < 0,001$), plus choqués par un défibrillateur (durant la RCPB 12,8% vs. 8,0%, $p < 0,001$ et durant la RCPS : 16,3% vs. 3,7%, $p < 0,001$), plus intubés (95,0% vs. 79,9%, $p < 0,001$) et une pose de voie d'injection était plus souvent posée (100,0% vs. 74,9%, $p < 0,001$). Concernant la survie, les patients du groupe Adrénaline avaient plus de RACS et arrivaient plus en vie à l'hôpital (respectivement : 24,3% vs. 13,0%, $p < 0,001$ et 19,2% vs. 11,6%, $p < 0,001$). Trente jours après l'ACEH le taux de survie était plus faible et ainsi que le taux de bon pronostic neurologique (1,6% vs. 5,5%, $p < 0,001$ et 62,1% vs. 89,0%, $p < 0,001$) (Annexe - Tableau 11).

Annexe - Tableau 11. Asystolie : comparaison non ajustée des groupes Adrénaline et Non-Adrénaline

Caractéristiques	Adrénaline N=23 066	Non- Adrénaline N=1 698	p
Cas par année			<0,001
- 2011	321 (1,4)	4 (0,2)	
- 2012	2 035 (8,8)	87 (5,1)	
- 2013	3 863 (16,7)	177 (10,4)	
- 2014	3 928 (17,0)	192 (11,3)	
- 2015	4 060 (17,6)	264 (15,5)	
- 2016	3 207 (13,9)	287 (16,9)	
- 2017	2 994 (13,0)	345 (20,3)	
- 2018	2 653 (11,5)	340 (20,0)	
- 2019	5 (0,0)	2 (0,1)	
Âge (années)	67 [56 ;78]	78 [66 ;85]	<0,001
Genre (%hommes)	15 819 (68,6)	957 (65,4)	<0,001
Lieu (%domicile)	17 491 (75,8)	1 278 (75,3)	0,598
Présence de témoin	15 782 (68,4)	1 080 (63,6)	<0,001
Qualité du témoin			0,002
- Famille	14 767 (64,0)	1 088 (64,1)	
- Autre	7 831 (34,0)	554 (32,6)	
- Pas de témoin	468 (2,0)	56 (3,3)	
Antécédents :			
- Cardiovasculaire	11 676 (50,6)	845 (49,8)	0,497
- Respiratoire	3 806 (16,5)	303 (17,8)	0,155
- Diabète	4 144 (18,0)	211 (13,0)	<0,001
- Autre	8 827 (38,3)	624 (36,7)	0,224
- Pas d'antécédent	2 958 (12,8)	89 (5,2)	<0,001
Origine de l'arrêt cardiaque (cardiaque)	16 666 (72,3)	1 191 (70,1)	0,064
RCP immédiate	8 128 (35,2)	507 (29,9)	<0,001
Réanimation non médicalisée (RCPB)			
- Massage cardiaque externe			

- Ventilation	21 859 (94,8)	1 596 (94,0)	0,175
- Choc par un défibrillateur	19 763 (85,7)	1 443 (85,0)	0,431
	2 953 (12,8)	136 (8,0)	<0,001
Réanimation spécialisée (RCPS)			
- Délai : T0 -arrivée du SMUR	20 [14 ;27]	20 [14 ;29]	0,788
- Délai : T0-fin de réanimation	46 [36 ;58]	35 [27 ;46]	<0,001
- Choc par le SMUR	3 767 (16,3)	62 (3,7)	<0,001
- Intubation	21 911 (95,0)	1 356 (79,9)	<0,001
- Pose d'une voie d'injection	23 066 (100,0)	1 271 (74,9)	<0,001
Survie :			
- RACS	5 597 (24,3)	220 (13,0)	<0,001
- Statut à l'admission (%vivant)	4 418 (19,2)	197 (11,6)	<0,001
- Statut vital à 30 jours (%vivant)	371 (1,6)	94 (5,5)	<0,001
- Si vivant, CPC 1-2	208 (62,1)	73 (89,0)	<0,001

Les résultats sont exprimés pour les variables quantitatives en médiane [Q1 ;Q3] et pour les variables qualitatives « effectif (fréquence en %) »

RCP : réanimation cardiopulmonaire ; T0 : heure de l'appel au centre de régulation ; RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque, à la sortie de réanimation ou date de décès du patient, CPC : cerebral performance categories

Lorsque le patient présentait un rythme sans pouls à l'arrivée du SMUR, aucune différence n'était constatée entre les patients du groupe Adrénaline et les patients du groupe Non-Adrénaline sur le sexe, le lieu de survenue de l'ACEH, la présence du témoin et sa qualité, la présence d'antécédents (cardiovasculaires, respiratoires, diabète et autres), le caractère immédiat de la RCP, les gestes de la RCPB et le délai d'arrivée du SMUR. Les patients du groupe Adrénaline étaient plus jeunes (70 ans vs. 76 ans, $p < 0,001$) et l'absence d'antécédent était plus souvent reportée (12,3 vs. 7,1%, $p = 0,033$). Le délai entre l'appel et la fin de la réanimation était plus long (46 min vs. 30 min, $p < 0,001$). Le SMUR choquait plus les patients, les intubaient plus et leur posaient plus souvent une voie d'injection (respectivement : 27,3% vs. 7,7%, $p < 0,001$; 96,2% vs. 86,9%, $p < 0,001$ et

100% vs. 84,7%, $p < 0,001$). Concernant la survie, aucune différence n'était retrouvée sur le taux de RACS et de survie à J0. Les taux de survie à J30 et de bon devenir neurologique étaient plus bas dans le groupe Adrénaline (respectivement : 5,2% vs. 21,9%, $p < 0,001$ et 75,0% vs. 91,9%, $p = 0,034$) (Annexe - Tableau 12).

Annexe - Tableau 12. Rythmes sans pouls : Comparaison non ajustée des groupes Adrénaline et Non-Adrénaline

Caractéristiques	Adrénaline N=2 398	Non-Adrénaline N=183	p
Cas par année			0,001
- 2011	32 (1,3)	2 (1,1)	
- 2012	176 (7,3)	11 (6,0)	
- 2013	312 (13,0)	15 (8,2)	
- 2014	319 (13,3)	14 (7,7)	
- 2015	448 (18,7)	24 (13,1)	
- 2016	444 (18,5)	38 (20,8)	
- 2017	365 (15,2)	45 (24,6)	
- 2018	302 (12,6)	34 (18,6)	
Âge (années)	70 [58 ;80]	76 [65 ;85]	<0,001
Genre (%hommes)	1 587 (66,2)	120 (65,6)	0,871
Lieu (%domicile)	1 616 (67,4)	117 (63,9)	0,369
Présence de témoin	2 018 (84,2)	148 (80,9)	0,251
Qualité du témoin :			0,479
- Famille	1 260 (52,5)	100 (54,6)	
- Autre	1 107 (46,2)	79 (43,2)	
- Pas de témoin	31 (1,3)	4 (2,2)	
Antécédents :			
- Cardiovasculaire	1 299 (54,2)	95 (51,9)	0,590
- Respiratoire	327 (13,6)	34 (18,6)	0,076
- Diabète	407 (17,0)	24 (13,1)	0,217
- Autre	841 (35,1)	70 (38,3)	0,379

	295 (12,3)	13 (7,1)	0,033
Origine de l'arrêt cardiaque (cardiaque)	1 765 (73,6)	119 (65,0)	0,015
RCP immédiate	1 180 (49,2)	85 (46,4)	0,491
Réanimation non médicalisée (RCPB)			
- Massage cardiaque externe	2 258 (94,2)	171 (93,4)	0,627
- Ventilation			
- Choc par un défibrillateur	2 066 (86,2)	154 (84,2)	0,440
	597 (24,9)	53 (29,0)	0,217
Réanimation spécialisée (RCPS)			
- Délai : T0 -arrivée du SMUR	19 [14 ;28]	20 [14 ;26]	0,788
- Délai : T0-fin de réanimation			
- Choc par le SMUR	46 [34 ;60]	30 [22 ;43]	<0,001
- Intubation	654 (27,3)	14 (7,7)	<0,001
- Pose d'une voie d'injection	2 308 (96,2)	159 (86,9)	<0,001
	2 398 (100,0)	155 (84,7)	<0,001
Survie :			
- RACS	998 (41,6)	75 (41,0)	0,877
- Statut à l'admission (%vivant)			
- Statut vital à 30 jours (%vivant)	805 (33,6)	71 (38,8)	0,168
- Si vivant, CPC 1-2	124 (5,2)	40 (21,9)	<0,001
	81 (75,0)	34 (91,9)	0,034

Les résultats sont exprimés pour les variables quantitatives en médiane [Q1 ;Q3] et pour les variables qualitatives « effectif (fréquence en %) »

RCP : réanimation cardiopulmonaire ; T0 : heure de l'appel au centre de régulation ; RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque, à la sortie de réanimation ou date de décès du patient, CPC : cerebral performance categories

Annexe 2 : Résultats du croisement des 3 strates : rythme du patient, délai d'injection adrénaline et dose cumulée injectée

RACS

Comme on peut le voir sur l'Annexe - Figure 41, pour le groupe des rythmes choquables, le taux de RACS diminuait de plus en plus lorsque le délai d'injection augmentait (de 86,7% pour une injection entre 0 et 5 min à 65,8% lorsque l'injection se réalisait à 30 minutes ou plus).

En croisant les trois strates, seul le sous-groupe de patient ayant reçu de l'adrénaline entre 0 et 5 minutes et ayant reçu une dose cumulée de 9 mg avait un taux de RACS de 0%. Tous les autres sous-groupes ont des taux supérieurs à 0 (allant jusque 100%).

Pour le groupe des asystolies, le taux de RACS fluctuait au cours du temps, la diminution du taux n'était pas observée comme dans le groupe des rythmes choquables.

Plusieurs sous-groupes avaient des taux de RACS de 0% (10 sous-groupes sur les 48) :

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 0 et 5 min, les patients qui avaient une dose cumulée de 1mg, 3 mg, 4 mg ; 5 mg, 7 mg et 10 mg
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 6 et 10 min : les patients qui avaient une dose cumulée de 3 mg et 6 mg
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 11 et 19 min, les patients qui avaient reçu une dose cumulée de 9 mg

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline à 30 min ou plus : les patients qui avaient reçu une dose cumulée de 9 mg.

Pour le groupe de patients qui présentait un rythme sans pouls à l'arrivée du SMUR, le taux de RACS fluctuait au cours du temps, la diminution du taux n'était pas observée comme dans le groupe des rythmes choquables.

En croisant les 3 strates, plusieurs sous-groupes avaient des taux de RACS de 0% (6 sur les 35 sous-groupes) :

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 0 et 5 min, les patients qui avaient une dose cumulée de 5 mg et 10 mg
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 20 et 29 min, les patients qui avaient reçu une dose cumulée de 6 et 7 mg
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline à 30 min ou plus : les patients qui avaient reçu une dose cumulée de 4 et 5 mg

RACS – Groupe Adrénaline

	Choquable 332 (72,3)					Asystolie 343 (27,2)					Rythme sans pouls 88 (57,5)					
	[0-5] min	[6-10] min	[11-19] min	[20-29] min	≥ 30 min	[0-5] min	[6-10] min	[11-19] min	[20-29] min	≥ 30 min	[0-5] min	[6-10] min	[11-19] min	[20-29] min	≥ 30 min	
	13 (86,7)	28 (80,0)	123 (80,4)	95 (65,5)	73 (65,8)	4 (16,7)	23 (35,4)	106 (26,0)	144 (31,1)	66 (21,9)	3 (60,0)	3 (100,0)	32 (58,2)	35 (57,4)	15 (51,7)	
1 mg →	2(100,0)	6(100,0)	22(95,7)	17(94,4)	19(90,5)	0(0,0)	5(100,0)	23(43,4)	22(44,9)	9(30,0)	1(50,0)	NA	7(87,5)	11(91,7)	4(100,0)	← 1 mg
2 mg →	2(100,0)	2(66,7)	18(100,0)	18(85,7)	4(57,1)	2(28,6)	5(45,5)	26(36,6)	31(38,8)	11(32,4)	NA	NA	6(66,7)	10(76,9)	4(100)	← 2 mg
3 mg →	1(100,0)	6(100,0)	25(89,3)	13(81,3)	6(85,7)	0(0,0)	0(0,0)	18(28,6)	29(32,6)	14(25,5)	1(100)	NA	6(66,7)	5(71,4)	4(50,0)	← 3 mg
4 mg →	2(100,0)	2(100,0)	17(85,0)	6(60,0)	7(63,6)	0(0,0)	3(42,9)	14(34,1)	15(33,3)	6(19,4)	NA	1(100)	3(75,0)	2(50,0)	0(0,0)	← 4 mg
5 mg →	2(100,0)	4(100,0)	9(69,2)	8(66,7)	6(42,9)	0(0,0)	3(30,0)	12(17,9)	12(16,2)	10(16,7)	0(0,0)	NA	3(33,3)	3(42,9)	0(0,0)	← 5 mg
6 mg →	NA	1(33,3)	5(45,5)	3(37,5)	3(42,9)	2(100,0)	0(0,0)	3(13,9)	10(37,0)	4(23,5)	NA	NA	1(20,0)	0(0,0)	NA	← 6 mg
7 mg →	2(66,7)	1(100,0)	2(50,0)	3(50,0)	5(71,4)	0(0,0)	2(40,0)	1(6,7)	5(27,8)	3(15,8)	NA	NA	1(33,3)	0(0,0)	1(50,0)	← 7 mg
8 mg →	NA	1(100,0)	7(77,8)	7(58,3)	6(66,7)	NA	2(100,0)	1(8,3)	6(40,0)	1(8,3)	NA	1(100)	1(50,0)	1(50,0)	NA	← 8 mg
9 mg →	0(0,0)	NA	NA	4(80,0)	2(100,0)	NA	0(0,0)	0(0,0)	3(60,0)	0(0,0)	NA	NA	1(100)	1(50,0)	1(100,0)	← 9 mg
10 mg →	2(100,0)	5(55,6)	18(66,7)	16(43,2)	15(57,7)	0(0,0)	3(23,1)	8(14,3)	11(18,0)	8(20,0)	0(0,0)	1(100)	2(50,0)	2(22,2)	1(25,0)	← 10 mg

Annexe - Figure 41. Résultats du croisement de strates pour la RACS

Résultats exprimés en effectif (fréquence en %), RACS : Reprise d'une activité circulatoire spontanée

Survie à J0

Comme on peut le voir sur l'Annexe - Figure 42, pour le groupe des patients qui présentait un rythme choquable, le taux de survie à J0 diminuait à nouveau lorsque le délai d'injection augmentait (de 80,0% de survie lorsque l'injection se réalisait entre 0 et 5 minutes après l'ACEH jusqu'à 54,1% lorsque l'injection se réalisait à 30 minutes ou plus). Lorsque les trois strates sont croisées, plusieurs sous-groupes avaient des taux de survie à J0 de 0% (3 sur les 46 sous-groupes) :

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 0 et 5 min, les patients qui avaient une dose cumulée de 9 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 6 et 10 min : les patients qui avaient une dose cumulée de 6 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 11 et 19 min, les patients qui avaient reçu une dose cumulée de 7 mg.

Pour le groupe des asystolies, le taux de survie fluctuait au cours du temps, la diminution du taux n'était pas observée comme dans le groupe des rythmes choquables. Plusieurs sous-groupes avaient des taux de survie à J0 de 0% (15 sur les 48 sous-groupes) :

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 0 et 5 min, les patients qui avaient une dose cumulée de 1mg, 3 mg, 4 mg ; 5 mg, 7 mg et 10 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 6 et 10 min : les patients qui avaient une dose cumulée de 3, 6, 7 et 9 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 11 et 19 min, les patients qui avaient reçu une dose cumulée de 7,9 et 10 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline à 30 min ou plus : les patients qui avaient reçu une dose cumulée de 8 et 9 mg.

Pour le groupe de patients qui présentait un rythme sans pouls à l'arrivée du SMUR, le taux de survie fluctuait au cours du temps, la diminution du taux n'était pas observée comme dans le groupe des rythmes choquables.

Lorsque les trois strates étaient croisées, plusieurs sous-groupes avaient des taux de survie à J0 de 0% (11 sur les 35 sous-groupes) :

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 0 et 5 min, les patients qui avaient une dose cumulée de 5 mg et 10 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 6 et 10 min, les patients qui avaient une dose cumulée de 8 mg et 10 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 11 et 19 min, les patients qui avaient une dose cumulée de 8 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 20 et 29 min, les patients qui ont reçu une dose cumulée de 6, 7 et 9 mg.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline à 30 min ou plus : les patients qui ont reçu une dose cumulée de 4, 5 et 10 mg

Survie J0 – Groupe Adrénaline

	Choquable 284 (69,1)					Asystolie 258 (20,5)					Rythme sans pouls 70 (45,8)					
	[0-5] min	[6-10] min	[11-19] min	[20-29] min	≥ 30 min	[0-5] min	[6-10] min	[11-19] min	[20-29] min	≥ 30 min	[0-5] min	[6-10] min	[11-19] min	[20-29] min	≥ 30 min	
	12 (80,0)	24 (68,6)	112 (73,2)	76 (52,4)	60 (54,1)	3 (12,5)	17 (26,2)	83 (20,3)	111 (24,0)	44 (14,6)	2 (40,0)	1 (33,3)	25 (45,5)	30 (49,2)	12 (41,4)	
1 mg →	2(100,0)	6(100,0)	21(91,3)	17(94,4)	18(85,7)	0(0,0)	5(100,0)	22(41,5)	19(38,8)	9(30,0)	1(50,0)	NA	6(75,0)	10(83,3)	3(75,0)	← 1 mg
2 mg →	2(100,0)	2(66,7)	18(100,0)	16(76,2)	4(57,1)	2(28,6)	5(45,5)	25(35,2)	25(31,3)	7(20,6)	NA	NA	6(66,7)	9(69,2)	3(75,0)	← 2 mg
3 mg →	1(100,0)	6(100,0)	25(89,3)	11(68,8)	5(71,4)	0(0,0)	0(0,0)	15(23,8)	23(25,8)	9(16,4)	1(100,0)	NA	5(55,6)	4(57,1)	4(50,0)	← 3 mg
4 mg →	2(100,0)	2(100,0)	17(85,0)	4(40,0)	6(54,5)	0(0,0)	2(28,6)	9(22,0)	13(28,9)	4(12,9)	NA	1(100,0)	2(50,0)	2(50,0)	0(0,0)	← 4 mg
5 mg →	1(50)	3(75,0)	8(61,5)	5(41,7)	6(42,9)	0(0,0)	2(20,0)	9(13,4)	5(6,8)	5(8,3)	0(0,0)	NA	2(22,2)	1(14,3)	0(0,0)	← 5 mg
6 mg →	NA	0(0,0)	5(45,5)	2(25,0)	2(28,6)	1(50,0)	0(0,0)	2(9,1)	6(22,2)	4(23,5)	NA	NA	1(20,0)	0(0,0)	NA	← 6 mg
7 mg →	2(66,7)	1(100,0)	0(0,0)	3(50,0)	3(42,9)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	3(16,7)	3(15,8)	NA	NA	1(33,3)	0(0,0)	1(50,0)	← 7 mg
8 mg →	NA	1(100,0)	6(66,7)	4(33,3)	1(11,1)	NA	2(100,0)	1(8,3)	5(33,3)	0(0,0)	NA	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	NA	← 8 mg
9 mg →	0(0,0)	NA	NA	3(60,0)	2(100,0)	NA	0(0,0)	0(0,0)	3(60,0)	0(0,0)	NA	NA	1(50,0)	0(0,0)	1(100,0)	← 9 mg
10 mg →	2(100,0)	3(33,3)	12(44,4)	11(29,7)	13(50,0)	0(0,0)	1(7,7)	0(0,0)	9(14,8)	3(7,5)	0(0,0)	0(0,0)	1(25,0)	3(33,3)	0(0,0)	← 10 mg

Annexe - Figure 42. Résultats du croisement de strates pour la survie à J0

Résultats exprimés en effectif (fréquence en %), Survie à J0 : survie à l'admission à l'hôpital

Devenir neurologique

Comme on peut le voir sur l'Annexe- Figure 43, pour le groupe des patients qui présentaient un rythme choquable, lorsqu'il y avait des survivants, la majorité avait un bon pronostic neurologique :

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 0 et 5 min : lorsqu'il y avait des survivants, ils ont tous un bon pronostic neurologique.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 6 et 10 min : de 40 à 100% de bon pronostic neurologique.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 11 et 19 min : de 0 à 100% de bon pronostic neurologique.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 20 et 29 min : de 50 à 100% de bon pronostic neurologique.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline à 30 min ou plus : de 50 à 100% de bon pronostic neurologique.

Pour le groupe des asystolies, plusieurs sous-groupes avaient des taux de survie à J30 de 0% :

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 0 et 5 min : 100% de bon pronostic neurologique.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 6 et 10 min : 100% de bon pronostic neurologique.
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 11 et 19 min : de 0 à 100% de bon pronostic neurologique
- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline entre 20 et 29 min : de 50 à 100 % de bon pronostic neurologique.

- Pour les patients ayant reçu de l'adrénaline à 30 min ou plus : de 0 à 00% de bon pronostic neurologique.

Pour le groupe de patients qui présentait un rythme sans pouls à l'arrivée du SMUR, lorsqu'il y a un survivant, il a un bon pronostic neurologique.

Si vivant à J30, bon devenir neurologique (CPC1-2)- Groupe Adrénaline

	Choquable 95 (84,8)					Asystolie 19 (1,5)					Rythme sans pouls 12 (7,8)					
	[0-5] min	[6-10] min	[11-19] min	[20-29] min	≥ 30 min	[0-5] min	[6-10] min	[11-19] min	[20-29] min	≥ 30 min	[0-5] min	[6-10] min	[11-19] min	[20-29] min	≥ 30 min	
	6 (100,0)	11 (78,6)	42 (91,3)	14 (66,7)	22 (88,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (66,7)	8 (80,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	NA	5 (100,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	
1 mg →	2(100,0)	2(40,0)	14(100,0)	6(66,7)	12(85,7)	NA	1(100,0)	2(100,0)	3(75,0)	0(0,0)	1(100,0)	NA	3(100,0)	2(100,0)	NA	← 1 mg
2 mg →	1(100,0)	1(100,0)	6(85,7)	6(66,7)	2(100,0)	1(100,0)	NA	NA	3(100,0)	NA	NA	NA	1(100,0)	NA	1(100,0)	← 2 mg
3 mg →	NA	4(100,0)	11(91,7)	1(50,0)	2(100,0)	NA	NA	0(0,0)	1(50,0)	NA	NA	NA	1(100,0)	2(100,0)	1(100,0)	← 3 mg
4 mg →	1(100,0)	2(100,0)	7(100,0)	1(100,0)	3(100,0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	← 4 mg
5 mg →	1(100,0)	1(100,0)	2(100,0)	NA	1(50,0)	NA	NA	NA	1(100,0)	1(100,0)	NA	NA	NA	NA	NA	← 5 mg
6 mg →	NA	NA	1(50,0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	← 6 mg
7 mg →	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	← 7 mg
8 mg →	NA	1(100,0)	1(100,0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	← 8 mg
9 mg →	NA	NA	NA	NA	1(100,0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	← 9 mg
10 mg →	1(100,0)	NA	0(0,0)	NA	1(100,0)	NA	1(100,0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	← 10 mg

Annexe- Figure 43. Résultats du croisement de strates pour la RACS

Résultats exprimés en effectif (fréquence en %), J30 : 30 jours après l'ACEH ou à la sortie de réanimation, CPC 1-2 : cerebral performance categories 1 ou 2, considéré comme un bon devenir neurologique.

Annexe 3 : Croisement de strates pour le groupe Non-Adrénaline

RACS

Pour les patients Non-Adrénaline, chez les patients qui avaient un rythme choquable, le taux de RACS oscillait entre 82,4% (arrivée du SMUR entre 20-29 min) et 90,4% (arrivée entre 11 et 19 min). Pour les patients du groupe Asystolie, plus le délai d'arrivée du SMUR augmentait, moins le taux de RACS était élevé (de 48,0% à 11,2%). Pour les patients du groupe des rythmes sans pouls, le taux de RACS oscillait entre 32,1% (délai d'arrivée du SMUR de 30 min ou plus) et 57,4% (délai d'arrivée de 11 à 19 min) (Annexe - Tableau 13).

Survie à J0

Pour les patients Non-Adrénaline, chez les patients qui avaient un rythme choquable à, le taux de survie à J0 oscillait entre 80,6% (arrivée du SMUR entre 20-29 min) et 88,6% (arrivée entre 11 et 19 min). Pour les patients du groupe Asystolie, plus le délai d'arrivée du SMUR augmentait, plus le taux de survie à J0 était bas (de 40,0% à 10,1%). Pour les patients du groupe des rythmes sans pouls, le taux de survie à J0 oscillait entre 30,1% (délai de 30 min ou plus) et 55,6% (délai d'arrivée de 11 à 19 min) (Annexe - Tableau 13).

Survie à J30

Pour les patients qui n'avaient pas reçu de l'adrénaline, chez les patients qui avaient un rythme choquable à l'arrivée du SMUR, le taux de survie à J30 oscillait entre 68,5% (arrivée du SMUR entre 20-29 min) et 76,2% (arrivée du SMUR entre 0 et 5 min). Pour les

patients du groupe Asystolie, plus le délai d'arrivée du SMUR augmentait, plus le taux de survie à J30 était bas (de 28,0% à 4,0%). Pour les patients du groupe des rythme sans pouls, le taux de survie à J0 oscillait entre 21,4% (délai d'arrivée du SMUR de 30 min ou plus) et 50,0% (délai d'arrivée de 0 à 5 min) (Annexe - Tableau 13).

Devenir neurologique

Pour les patients qui n'avaient pas reçu de l'adrénaline et qui étaient vivants à J30, chez les patients qui avaient un rythme choquable à l'arrivée du SMUR, le taux de bon pronostic neurologique oscillait entre 100% (arrivée du SMUR entre 0 et 5min) et 90,0% (arrivée du SMUR en 30 min ou plus). Pour les patients du groupe Asystolie, plus le délai d'arrivée du SMUR augmentait, moins le taux de bon devenir neurologique était élevé (de 100% à 72,7%). Pour les patients du groupe des rythmes sans pouls, le taux de bon devenir neurologique oscillait entre 80% (arrivée du SMUR entre 11 et 19 min) et 100% (toutes les autres catégories) (Annexe - Tableau 13).

Annexe - Tableau 13. Croisement de strates pour le groupe Non-Adrénaline

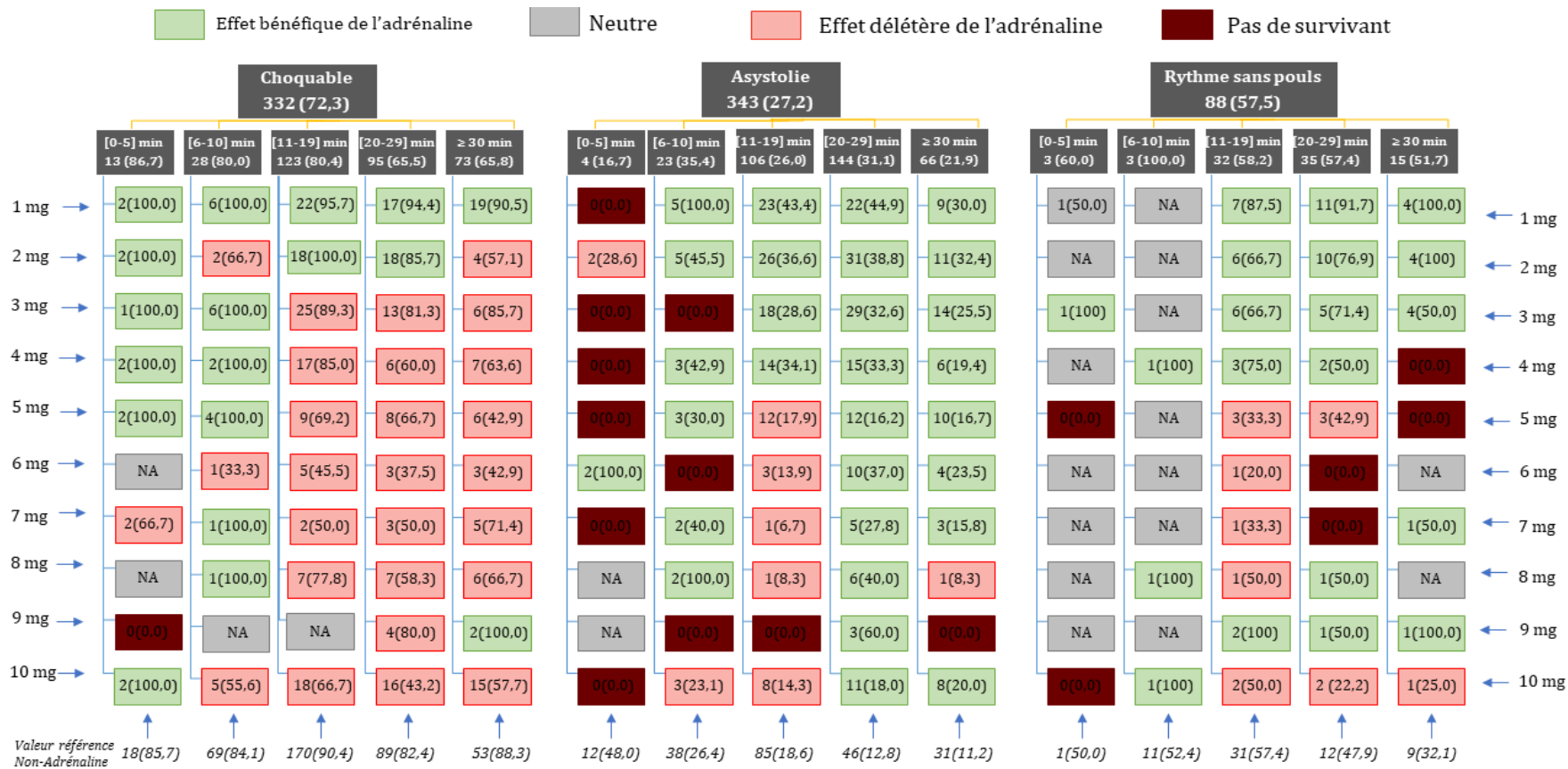
Rythmes choquables					
Délai d'arrivée du SMUR					
	[0-5] min	[6-10] min	[11-19] min	[20-29] min	≥30 min
RACS	18 (85,7)	69 (84,1)	170 (90,4)	89 (82,4)	53 (88,3)
Survie à J0	18 (85,7)	70 (85,4)	167 (88,8)	87 (80,6)	52 (86,7)
Survie à J30	16 (76,2)	58 (70,7)	138 (73,4)	74 (68,5)	43 (71,7)
Si vivant à J30, CPC1-2	16 (100,0)	49 (90,7)	124 (95,4)	62 (93,9)	36 (90,0)
Asystolies					
Délai d'arrivée du SMUR					
	[0-5] min	[6-10] min	[11-19] min	[20-29] min	≥30 min
RACS	12 (48,0)	38 (26,4)	85 (18,6)	46 (12,8)	31 (11,2)
Survie à J0	10 (40,0)	35 (24,3)	80 (17,5)	40 (11,1)	28 (10,1)
Survie à J30	7 (28,0)	19 (13,2)	37 (8,1)	20 (5,6)	11 (4,0)
Si vivant à J30, CPC1-2	6 (100,0)	16 (94,1)	26 (89,7)	17 (89,5)	8 (72,7)
Rythmes sans pouls					
Délai d'arrivée du SMUR					
	[0-5] min	[6-10] min	[11-19] min	[20-29] min	≥30 min
RACS	1 (50,0)	11 (52,4)	31 (57,4)	12 (47,9)	9 (32,1)
Survie à J0	1 (50,0)	10 (47,6)	30 (55,6)	21 (43,8)	9 (32,1)
Survie à J30	1 (50,0)	6 (28,6)	16 (29,6)	11 (22,9)	6 (21,4)
Si vivant à J30, CPC1-2	1 (100,0)	6 (100,0)	12 (80,0)	10 (100,0)	5 (100,0)

RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée, J0 : admission à l'hôpital, J30 : 30 jours après l'arrêt cardiaque ou à la sortie de réanimation, CPC 1-2 : cerebral performance categories 1-2, considérées comme un bon devenir neurologique

Annexe 4 : Comparaison des croisements de strates sur la RACS

Lors que les taux de RACS du groupe Adrénaline et Non-Adrénaline sont comparés (Annexe - Figure 44):

- Dans le groupe des rythmes choquables, pour 18 sous-groupes un bénéfice de l'adrénaline était observé. Pour 28 sous-groupes, un effet délétère était relevé. Lorsqu'un effet bénéfique était retrouvé, nous observons que soit, les doses cumulées d'adrénaline étaient faibles (1 ou 2 mg), soit, le délai d'injection était court (moins de 10 min).
- Dans le groupe des asystolies : pour 29 sous-groupes, un bénéfice de l'adrénaline était retrouvé. Pour 17 sous-groupes, un effet délétère était observé. La tendance s'inverse par rapport au rythmes choquables puisqu'ici nous observons que plus le délai s'allonge, plus le bénéfice de l'adrénaline était retrouvé.
- Dans le groupe des rythmes sans pouls : pour 14 sous-groupes, un effet délétère de l'adrénaline était reporté alors que pour 20 sous-groupes l'effet était bénéfique. On remarque que lorsqu'un bénéfice était reporté, les doses d'adrénaline étaient généralement faibles.



Annexe - Figure 44. Comparaison du groupe Adrénaline et Non-Adrénaline dans les croisements de strates sur la RACS

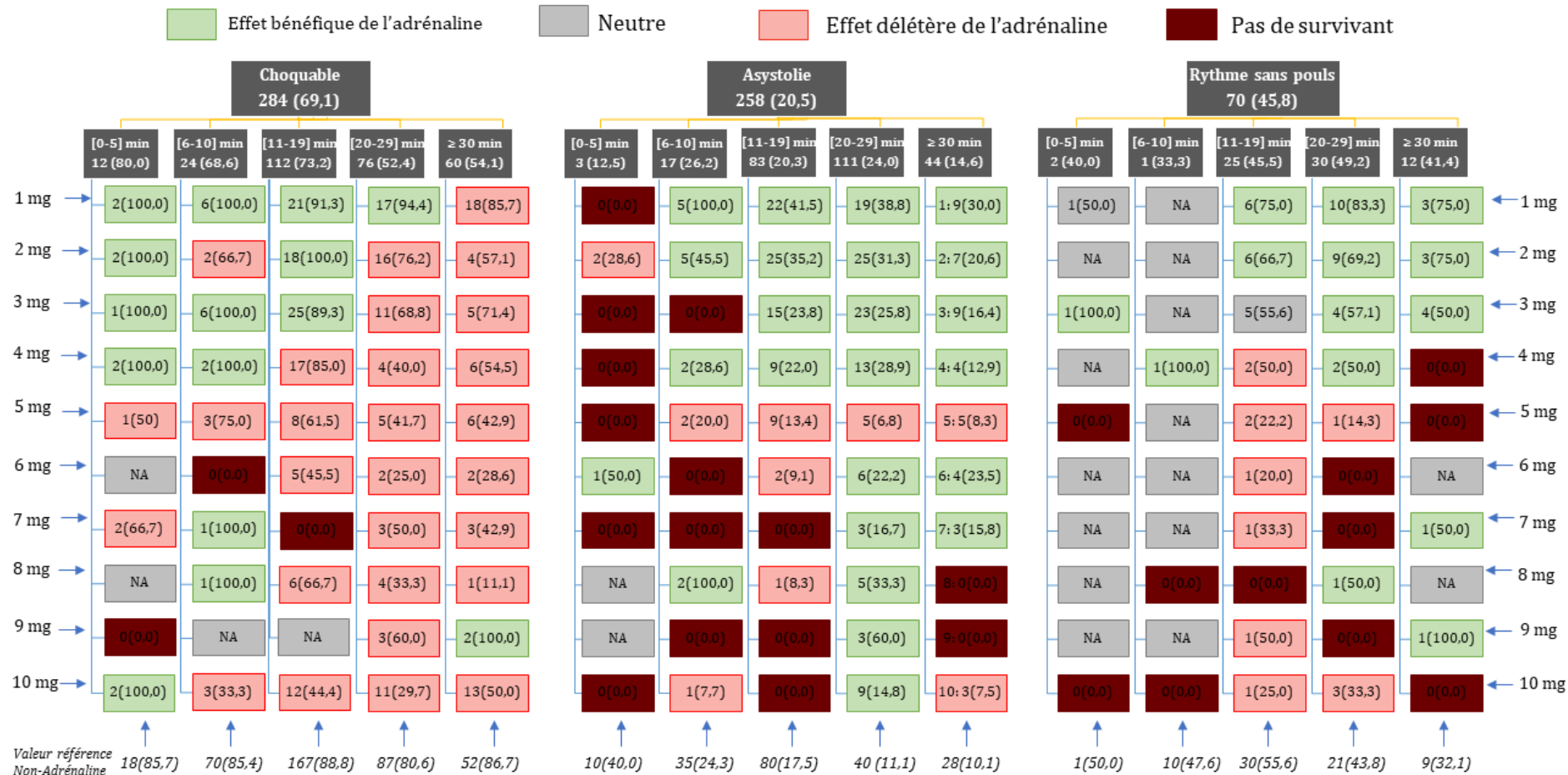
Les résultats sont exprimés en effectif (fréquence %)

Les résultats dans les cases colorées sont les résultats du croisement de strates pour le groupe Adrénaline, ils ont été mis en parallèle avec la valeur référence du groupe Non-Adrénaline indiquée en bas de chaque colonne. Cette valeur de référence est issue du croisement rythme cardiaque et délai d'arrivée du SMUR pour le groupe Non-Adrénaline.

Annexe 5 : Comparaison des croisements de strates sur la survie à J0

Si on s'intéresse à la survie à J0 (Annexe -Figure 45) :

- Dans le groupe des rythmes choquables, pour 32 sous-groupes de doses, un effet délétère de l'adrénaline était observé et pour 14 sous-groupes, un effet bénéfique était retrouvé. Lorsqu'un effet bénéfique était observé, les doses étaient faibles ou le délai était faible.
- Dans le groupe des asystolies, pour 24 sous-groupes un effet bénéfique de l'adrénaline était observé et pour 24 autres, c'est un effet délétère qui était observé. Lorsqu'un bénéfice était observé, soit la dose et le délai étaient faibles ou les deux paramètres étaient élevés.
- Dans le groupe des rythmes sans pouls, pour 15 sous-groupes, un bénéfice de l'adrénaline est observé. Dans 19 sous-groupes, un effet délétère est retrouvé. Une faible dose semblait entraîner un bénéfice et une dose élevée semblait entraîner un effet délétère



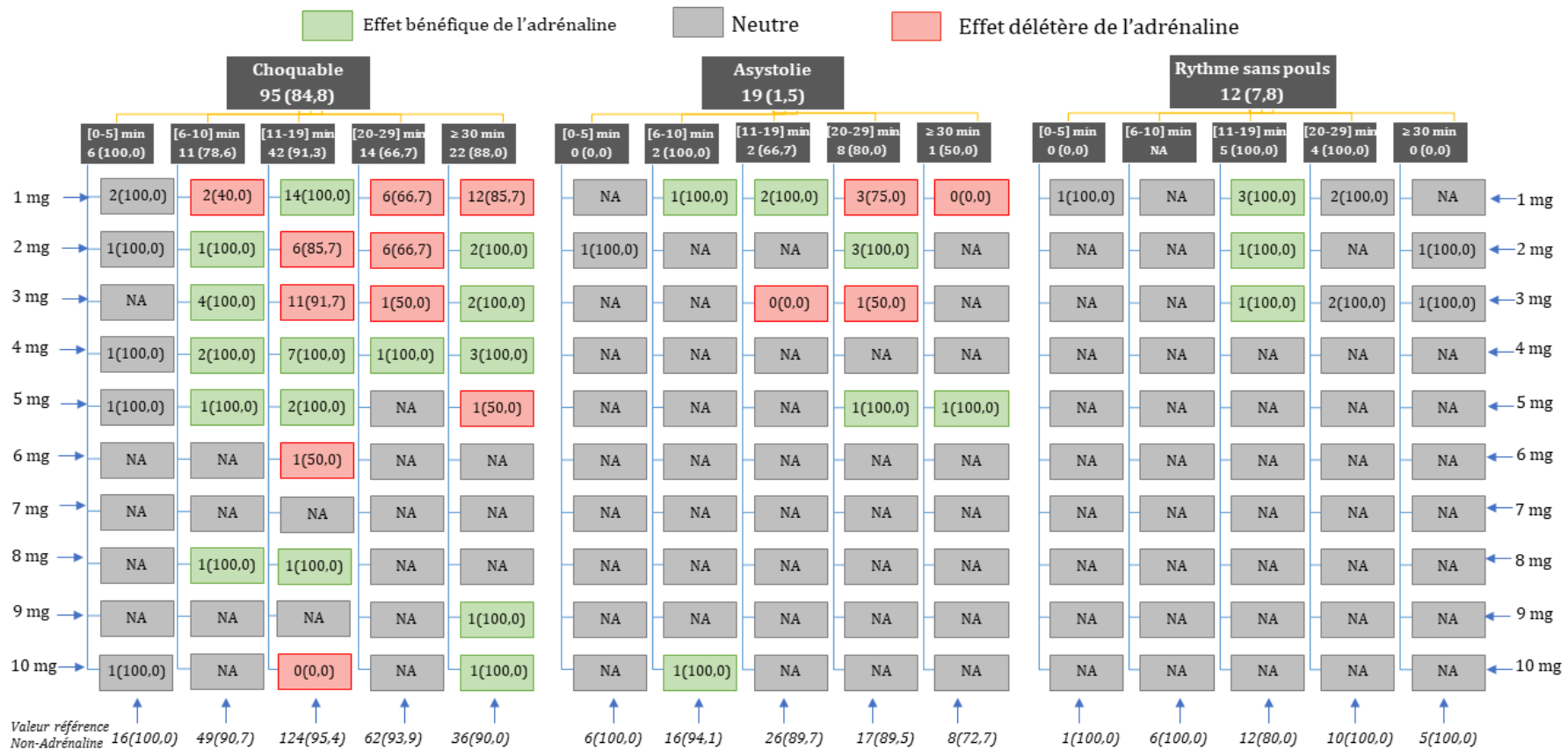
Annexe -Figure 45. Comparaison du groupe Adrénaline et Non-Adrénaline dans les croisements de strates sur la survie à J0

Les résultats sont exprimés en effectif (fréquence %)

Les résultats dans les cases colorées sont les résultats du croisement de strates pour le groupe Adrénaline, ils ont été mis en parallèle avec la valeur référence du groupe Non-Adrénaline indiquée en bas de chaque colonne. Cette valeur de référence est issue du croisement rythme cardiaque et délai d'arrivée du SMUR pour le groupe Non-Adrénaline.

Annexe 6 : Comparaison des croisements de states sur le devenir neurologique à J30

Les petits effectifs en termes de doses ne permettent que très peu d'exprimer une tendance. Cependant, il y a un réel partage des taux de bons devenirs neurologique entre les groupes (Adrénaline et Non-Adrénaline) (Annexe - Figure 46).



Annexe - Figure 46. Comparaison du groupe Adrénaline et Non-Adrénaline dans les croisements de strates, sur les vivants à J30 de leur devenir neurologique (CPC1-2)

Les résultats sont exprimés en effectif (fréquence %)

Les résultats dans les cases colorées sont les résultats du croisement de strates pour le groupe Adrénaline, ils ont été mis en parallèle avec la valeur référence du groupe Non-Adrénaline indiquée en bas de chaque colonne. Cette valeur de référence est issue du croisement rythme cardiaque et délai d'arrivée du SMUR pour le groupe Non-Adrénaline.

Valorisation scientifique durant la thèse

Publications scientifiques

1. Development of an online, universal, Utstein registry-based, post event debriefing tool to improve out-of-hospital resuscitation practices.

V. Baert, J. Escutnaire, Z. Nehme, P. Mols, S. Lagadec, C. Vilhelm, L. Jacob, E. Wiel, F. Adnet, H. Hubert, GR-RéAC.

Journal of Evaluation in Clinical Practice, 2018, 24, p. 431-438. **IF=1.483**

2. Traumatic cardiac arrest is associated with lower survival rate vs. medical cardiac arrest - results from the French national registry.

J. Escutnaire, M. Genin, E. Babykina, C. Dumont, F. Javaudin, V. Baert, P. Mols, J.T. Grasner, E. Wiel, P.Y. Gueugniaud, K. Tazarourte, H. Hubert, GR-ReAC.

Resuscitation, 2018, 131, p. 48-54. **IF=5.863**

3. Can We Define Termination Of Resuscitation Criteria In Out-Of-Hospital Hanging?

J. Escutnaire, F. Ducrocq, A. Singier, V. Baert, E. Babykina, C. Dumont, C. Vilhelm, P. Mols, J.B. Marc, N. Segal, H. Hubert, GR-RéAC.

Prehospital Emergency Care, 2018, 17, p. 1-8. **IF=2.690**

4. Management and outcomes of cardiac arrests at nursing homes: a French nationwide cohort study.

J. Vaux, E. Lecarpentier, M. Heidet, N. Oubaya, H. Hubert, V. Baert, N. Segal, N. Mansouri, P-Y. Gueugniaud, C. Bertrand, F. Canoui-Poitaine, on behalf GR-RéAC

Resuscitation, 2019, 140, p. 86-92. **IF=5.863**

5. Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest: a French national incidence and mid-term survival rate study.

G. Luc, V. Baert, J. Escutnaire, M. Genin, C. Vilhelm, C. Di Pompéo, C. El Khoury, N. Segal, E. Wiel, F. Adnet, K. Tazarourte, P.Y. Gueugniaud, H. Hubert, GR-RéAC.

Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine, 2019, , 38, p. 131-135. **IF=1.552**

6. Socio-economic status and incidence of cardiac arrest: a spatial approach to social and territorial disparities.

L. Castra, M. Genin, J. Escutnaire, **V. Baert**, J.M. Agostinucci, F. Revaux, C. Ursat, K. Tazarourte, F. Adnet, H. Hubert.

European Journal of Emergency Medicine, 2019, 26, p. 180-187. **IF=2.02**

7. Effect of bystander CPR initiated by a dispatch centre following out-of-hospital cardiac arrest on 30-day survival: Adjusted results from the French National Cardiac Arrest Registry.

L. Noel, D. Jaeger; **V. Baert**; G. Debaty; M. Genin; S. Sadoune; A. Bassand; K. Tazarourte; P-Y. Gueugniaud; C. El khoury, H. Hubert; T. Chouihed

Resuscitation, 2019, 144, p. 91-98. **IF=5.86**

8. The futility of resuscitating an out-of-hospital cardiac arrest cannot be summarized by three simple criteria.

F. Javaudin, Q. Le Bastard, L-B. Lascarrou, **V. Baert**, H. Hubert

Resuscitation, 2019, 144, p. 199-200. **IF=5.86**

9. Improving identification of pulmonary embolism-related out-of-hospital cardiac arrest to optimize thrombolytic therapy during resuscitation.

F. Javaudin, L-B. Lascarrou, Q. Le Bastard, H. Esquina, **V. Baert**, H. Hubert, E. Montassier, B. Leclère, and the GR-RéAC

Critical Care, 2019, 23(1), p. 409. **IF=6.96**

10. Maximum value of end-tidal carbon dioxide concentrations during resuscitation as an indicator of return of spontaneous circulation in out-of-hospital cardiac arrest.

F. Javaudin; S. Her; Q. Le Bastard ; H. De Carvalho ; P. Le Conte ; **V. Baert** ; H. Hubert ; E. Montassier ; J-B. Lascarrou; B. Leclère

Prehospital Emergency Care, 2020, (sous presse).
<https://doi.org/10.1080/10903127.2019.1680782> **IF=2.69**

11. Identification a morning cluster of out-of-hospital cardiac arrests high incidence: A French registry-based study.

V. Baert, C. Vilhelm, J. Escutnaire, J.B. Marc, E. Wiel, K. Tazarourte, P. Goldstein, C. El Khoury, H. Hubert, M. Génin, GR-RéAC.

Journal of Evaluation in Clinical Practice, 2020, (sous presse).
<https://doi.org/10.1111/jep.13390> **IF=1.54**

12. Intraosseous access versus peripheral intravenous access in the treatment of out-of-hospital cardiac arrest: A comparison of mid-term survival and neurological outcome in the French national registry.

V. Baert, J. Escutnaire, S. Nave, C. Vilhelm, K. Tazarourte, F. Javaudin, E. Wiel, H. Hubert, GR-RéAC.

Cardiovascular Drugs and Therapy, 2020, 34(2), 189-197.

IF=4.18

13. A Time-Dependent Propensity Score Matching Approach to Assess Epinephrine Use within Out-Of-Hospital Cardiac Arrest Care On Patients Survival.

V. Baert, H. Hubert, T. Chouihed, C. Claustre, E. Wiel, J. Escutnaire, D. Jaeger, C; Vilhelm, N. Segal, F. Adnet, P.Y. Gueugniaud, K. Tazarourte, A. Mebazaa, L. Fraticelli, C. El Khoury, GR-RéAC.

Journal of Emergency Medicine, 2020, (sous presse).

IF=1.25

14. ReACanROC: Towards the Creation of a France-Canada Research Network for Out-of-Hospital Cardiac Arrest.

M. Heidet, L. Fraticelli, B. Grunau, S. Cheskes, **V. Baert**, C. Vilhelm, H. Hubert, K. Tazarourte, C. Vaillancourt, J. Christenson, C. El Khoury.

Resuscitation, 2020, (sous presse).

IF=4.57

15. Gender is an out-of-hospital cardiac arrest prognostic factor: a nationwide analysis on 14,051 matched pairs.

H. Hubert, D. Jaeger, **V. Baert**, C. Vilhelm, M. Genin, S. Manzo-Silberman, S. Sadoune, F.O. Denayer, F. Javaudin, P.Y. Geugniaud, K. Tazarourte, C. Mounier-Vehier, C. El Khoury, T. Chouihed, GR-RéAC.

European Journal of Emergency Medicine, 2020 (sous presse).

IF=1.38

Présentations en congrès internationaux

1. Should we bury the use of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest resuscitation?

V. Baert, É. Wiel, J. Escutnaire, C. Vilhelm, T. Chouihed, N. Segal, F. Adnet, P-Y. Gueugniaud, K. Tazarourte, C. El Khoury, H. Hubert, Gr-RéAC.

Resuscitation, 2018, Bologna, Italy, 20-22 September, 2018.

Resuscitation, 2018, 130(suppl 1): p. e33

IF=5.41

2. Epinephrine and non-shockable rhythm: Is there a difference between pulseless electrical activity and asystole?

V. Baert, T. Chouied, J. Escutnaire, C. Vilhelm, M. Genin, C. El Khoury, H. Hubert, GR-RéAC
Resuscitation, Ljubljana, Slovenia, 19-21 September, 2019.

Resuscitation, 2019, 142(suppl 1): p. e29

IF=5.41

3. Advanced Life Support: evolution of resuscitation practices in France between 2012 and 2018.

V. Baert, J. Escutnaire, M. Santerne, K. Tazarourte, P-Y. Gueugniaud, H. Hubert, C. El Khoury, GR-RéAC

Resuscitation, Ljubljana, Slovenia, 19-21 September, 2019.

Resuscitation, 2019, 142(suppl 1): p. e103

IF:5.41

Présentations en congrès nationaux

1. Faut-il enterrer l'adrénaline dans la prise en charge de l'arrêt cardiaque extrahospitalier ?

V. Baert, J. Escutnaire, C. Vilhelm, É. Wiel, P.Y. Gueugniaud, C. El Khoury, H. Hubert, GR-RÉAC

Congrès Urgences 2018, Paris, 13-15 juin 2018

2. Faut-il enterrer l'adrénaline dans la prise en charge de l'arrêt cardiaque extrahospitalier ?

V. Baert, J. Escutnaire, C. Vilhelm, É. Wiel, P.Y. Gueugniaud, C. El Khoury, H. Hubert, GR-RÉAC

Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation SFAR 2018, Paris, 27-29 septembre 2018.

3. La réanimation cardiaque avancée en France : évolution des pratiques entre 2012 et 2018.

V. Baert, J. Escutnaire, M. Santerne, K. Tazarourte, P-Y. Gueugniaud, H. Hubert, C. El Khoury, GR-RéAC

Congrès Urgences 2019, Paris, 05-07 juin 2019

4. L'adrénaline fait-elle repartir le cœur de tous les rythmes non choquables ?

V. Baert, T. Chouihed, J. Escutnaire, C. Vilhelm, M. Génin, C. El Khoury, H. Hubert, Gr-RéAC

Congrès Urgences 2019, Paris, 05-07 juin 2019

Evaluation des stratégies médicamenteuses dans la prise en charge de l'arrêt cardiaque extrahospitalier

Introduction : L'efficacité de l'adrénaline est débattue dans la littérature. Elle semblerait varier en fonction du rythme cardiaque du patient, du délai d'injection et de la dose cumulée injectée. L'objectif de cette étude est d'évaluer les stratégies médicamenteuses dans la prise en charge de l'arrêt cardiaque extrahospitalier (ACEH) et notamment l'efficacité de l'adrénaline en tenant compte du rythme cardiaque du patient, du délai d'injection et de la dose cumulée injectée.

Matériel et méthodes : Etude multicentrique sur les ACEH médicaux de l'adulte, réanimés par le SMUR inclus dans le registre national français sur l'ACEH (RéAC) entre 2011 et 2019. Après une analyse épidémiologique des populations et des pratiques de prise en charge, une étude sur l'efficacité de l'adrénaline selon le rythme cardiaque, le délai d'injection et la dose cumulée a été mise en œuvre. Ainsi, chez les rythmes choquables, asystolie et rythmes sans pouls, les patients ayant reçu de l'adrénaline ont été appariés avec ceux qui n'en avaient pas reçu sur un score de propension. Ensuite, dans les groupes Adrénaline, deux stratifications ont été réalisées, une sur le délai d'injection d'adrénaline et l'autre sur la dose d'adrénaline cumulée injectée. Les taux de survie à 30 jours dans ces sous-groupes ont été comparés avec ceux du groupe Non-Adrénaline.

Résultats : Nous avons inclus 31 412 patients. Une incidence annuelle de 35,70 ACEH/100 000 habitants était observée. L'adrénaline était utilisée dans 94,1% des cas, plus fréquemment chez des jeunes, à une dose médiane de 5 mg pour 5 injections. En ce qui concerne l'efficacité de l'adrénaline, quel que soit le rythme, rythme choquable, asystolie et rythme sans pouls, un effet délétère est observé avec respectivement des $OR=0,118 [0,080 ;0,724]$, $OR=0,202 [0,123 ;0,333]$ et $OR=0,222[0,103 ;0,478]$. La survie diminuait avec l'augmentation du délai d'injection d'adrénaline et de la dose cumulée injectée. Lorsque ces trois paramètres (rythmes cardiaques, délais et doses) étaient croisés, quels que soient le rythme cardiaque du patient et le délai d'injection, à des doses faibles, un effet bénéfique de l'adrénaline pouvait être observé. En revanche lorsque la dose dépasse 5 mg, quels que soient le rythme et le délai, un effet délétère est observé.

Discussion : L'utilisation de l'adrénaline semblait conforme aux recommandations en France. L'adrénaline semble plus efficace pour les asystolies que pour les autres rythmes. Cependant, au-delà de 5 mg d'adrénaline, les effets bénéfiques ne sont plus observés. Pour améliorer l'efficacité de la stratégie médicamenteuse des ACEH, les recherches sur la réduction du bolus d'adrénaline, l'utilisation d'un β -bloquant couplé à l'adrénaline ou l'utilisation de noradrénaline doivent être développées.

Mots clés : Adrénaline, médicaments, arrêts cardiaques extrahospitaliers, registre, réanimation

Assessment of drug use efficacy in out-of-hospital cardiac arrest care

Introduction: Epinephrine effectiveness is still questioned in the literature. It appears to depend on patients' cardiac rhythm as well as the injection time and injected cumulated dose. The aim of this study was to assess drug strategies efficacy within out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) and, especially epinephrine efficacy taking into account the patients' cardiac rhythm, injection time and injected cumulated dose.

Material and methods: This study was multicentric and based on data collected from the French OHCA registry. We included adult victims of medical OHCA between 2011 and 2019. After an epidemiological study describing population and OHCA care, another study assessing the epinephrine effectiveness according to the three literature debates was carried out. Thus, in shockable rhythm, asystole and pulseless electrical activity, one patient who received epinephrine during his care was matched with one patient who did not on a propensity score. Moreover, in each cardiac rhythm group, patients were stratified twice: firstly, according to the injection time and secondly according to the cumulated epinephrine dose was performed. Survival rates 30 days after OHCA were computed and compared.

Results: We included 31,412 patients in our study. Annual incidence of adult medical OHCA resuscitated by emergency teams was 35.70/100,000 inhabitants. Epinephrine was injected in 94.1% of cases, more frequently in younger people (18-44), at a median dose of 5mg for 5 injections. Regarding epinephrine efficacy, regardless of the cardiac rhythm observed (shockable, asystole or pulseless electrical activity), a deleterious effect of epinephrine was observed with respectively: $OR=0.118 [0.080 ;0.724]$, $OR=0.202 [0.123 ;0.333]$ et $OR=0.222[0.103 ;0.478]$. A decrease of survival rate was observed when the time of epinephrine injection increased, or when the cumulated epinephrine dose increased. When the three literature parameters (cardiac rhythm, injection time or cumulated injected dose) were crossed, independently of what the cardiac rhythm and time of epinephrine injection were, when epinephrine dose was low, a positive effect of epinephrine was observed. However, when more than 5 mg of epinephrine was injected, a deleterious effect was systematically observed.

Discussion: Drug use within OHCA care in France are in accordance with international guidelines. Epinephrine seems to depend on patients' cardiac rhythm (beneficial effect only for asystole). When all debates were crossed, regardless of the cardiac rhythm and injection time, when the epinephrine cumulative dose was more to 5 mg, no beneficial effects were longer observed. Therefore, to improve efficacy of drug strategy, some research about the reduction of the epinephrine bolus, the use of norepinephrine or the use of a betablocker should be developed.

Key words: Epinephrine, drugs, out-of-hospital cardiac arrest, registry, resuscitation