

Valentine BAERT

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master

Évaluation de l'impact de l'utilisation de
l'adrénaline lors de la prise en charge des arrêts
cardiaques extrahospitaliers :

Une approche quasi-expérimentale par modèle
de propension

Sous la direction du Professeur Hervé Hubert

Composition du jury :

- Monsieur le Professeur Éric Wiel
- Monsieur le Professeur Mohamed Lemdani
- Monsieur le Docteur Christian Vilhelm

Date de soutenance : 23 mai 2017 - 15h30

Sommaire

Sommaire	1
Table des tableaux.....	2
Table des figures	2
Remerciements	3
Introduction	4
I L'arrêt cardiaque.....	4
II L'adrénaline.....	12
III Objectif de l'étude.....	18
Matériel et méthodes	19
I Récolte des données.....	19
II Variables sélectionnées	22
III Analyses statistiques	23
IV Éthique	25
Résultats.....	26
I Caractéristiques générales.....	26
II Analyse des groupes adrénaline/non adrénaline	28
III Ajustement sur le score de propension	34
IV Analyse des différences absolues standardisées	38
V Comparaison sur critères de jugement	39
Discussion.....	41
Conclusion	46
Bibliographie.....	48
Table des matières	57
Glossaire	59
Table des annexes	60

Table des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques de la population incluse dans l'étude en % ou médiane (Q1-Q3)	27
Tableau 2. Caractéristiques des sous groupes "adrénaline" et "pas d'adrénaline" en % ou médiane (Q1-Q3)	29
Tableau 3. Comparaison des groupes adrénaline/non adrénaline sur les AC non appariés dont le rythme est choquable	31
Tableau 4. Comparaison des groupes adrénaline/non adrénaline sur les AC non appariés dont le rythme est non choquable	33
Tableau 5. Comparaison des AC appariés dont le rythme est choquable	36
Tableau 6. Comparaison des AC appariés dont le rythme est non choquable	37
Tableau 7. Calculs et comparaison des DAS (en%) sur populations ajustées et non ajustées selon le rythme	38
Tableau 8. Analyse des groupes en terme de survie	39
Tableau 9. Comparaison de l'effet de l'utilisation de l'adrénaline sur les trois études qui utilisent un score de propension	44

Table des figures

Figure 1. Tracé d'une bradycardie sur un ECG	4
Figure 2. Tracé d'une asystolie sur un ECG	5
Figure 3. Tracé d'une fibrillation ventriculaire sur un ECG	5
Figure 4. Tracé d'une tachycardie ventriculaire sans pouls sur un ECG	5
Figure 5. Tracé d'un RSP sur un ECG	6
Figure 6. Taux de survie à la sortie de l'hôpital des différents pays européens participants (initiales des pays) au registre EuReCa	7
Figure 7. La chaîne de survie	8
Figure 8. Algorithme de prise en charge médicalisée de l'AC extrahospitalier	11
Figure 9. Recommandations sur l'injection d'adrénaline selon le rythme	14
Figure 10. Extrait du papier de Nakahara et al. concernant la non généralisation de l'étude (principale limite)	18
Figure 11. Carte des centres participants au RéAC	20
Figure 12. Fonctionnement du RéAC	21
Figure 13. Diagramme des flux d'inclusions dans l'étude	26

Remerciements

Pour débiter ce mémoire, il me semble nécessaire d'adresser quelques remerciements aux différentes personnes qui ont contribué au bon déroulement de l'étude menée.

Tout d'abord, j'adresse mes plus sincères remerciements au Professeur Hervé HUBERT qui m'a donné la chance, et ce depuis des années de travailler sur une thématique qui me passionne. Je le remercie pour l'aide précieuse qui a été apportée pour la rédaction de ce mémoire, pour sa disponibilité et l'enseignement dispensé dans le cadre du master recherche. Enfin, je lui suis extrêmement reconnaissante des opportunités qui me sont offertes, grâce à lui, au sein du RéAC. Il m'implique dans de très beaux projets, tous plus passionnants les uns que les autres et pour cela : MERCI.

Je remercie le Docteur Ludivine CANIVET de m'avoir permis de suivre ce parcours recherche à l'ILIS, pour sa disponibilité, son implication, son professionnalisme et ses conseils très avisés.

Je remercie Madame Joséphine ESCUTNAIRE pour son soutien sans faille. Il est indéniable que ses conseils m'ont permis de grandir et d'être meilleure humainement et professionnellement.

Je remercie Madame Aurélie ALDEBERT-VILHELM pour ses conseils, qui dans le cadre de ce mémoire m'ont fait gagner un temps considérable. Je la remercie également pour sa gentillesse qui égaye le quotidien au RéAC.

Je remercie le Professeur Éric Wiel, le Docteur Christian Vilhelm et le Professeur Mohamed Lemdani pour avoir si gentiment accepté de faire partie du jury.

Pour finir, je remercie très sincèrement mes collègues de promotion recherche à l'ILIS, Delphine, Sophie et Ghislain pour l'expérience humaine qu'ils m'ont permis de vivre cette année. Je n'avais jusqu'alors jamais connu une promotion aussi soudée et passionnée. Leur soutien a été sans faille et d'une grande aide pour la réalisation des différents travaux et également pour ce mémoire.

Je remercie également toutes les personnes que je ne pourrais citer ici mais qui ont contribué de près ou de loin à la rédaction de ce mémoire.

Introduction

I L'arrêt cardiaque

I.1 Physiologie

L'arrêt cardiovasculaire, généralement appelé Arrêt Cardiaque (AC), correspond à la perte brutale d'une activité cardiaque efficace. Il est dû à l'arrêt du fonctionnement d'un composant de l'appareil cardiovasculaire. L'AC entraîne l'arrêt de la respiration et de la circulation sanguine. Les organes vitaux ne sont alors plus perfusés. L'hypoxie est une conséquence de l'AC. C'est-à-dire que les cellules ne sont plus suffisamment oxygénées et fournies en Adénosine Triphosphate (ATP)(1). L'ATP est un nucléotide qui fournit aux cellules de l'énergie nécessaire au bon fonctionnement du métabolisme. Le manque d'oxygène entraîne une acidose (accumulation d'acides). Le manque d'énergie (normalement fournie par l'ATP) entraîne des perturbations ioniques(2). Notamment on constate une ouverture des canaux calciques. Ce phénomène entraîne une augmentation de la concentration cellulaire en calcium qui mène à des lésions(3, 4). Ces phénomènes aboutissent à la toxicité cellulaire et donc à la mort cellulaire(5). Les dégâts viscéraux apparaissent très vite. Le cerveau est le plus rapidement touché, 3 minutes suffisent pour qu'il subisse des dégâts irréversibles(6).

I.2 Les rythmes

Plusieurs rythmes cardiaques caractérisent la perte d'une activité cardiaque efficace. Chaque rythme est défini par une activité électrique et mécanique. Il est nécessaire de mettre en place un électrocardiogramme pour identifier le rythme qui caractérise l'AC. On peut retrouver :

- **La bradycardie** : elle est définie par une fréquence des contractions cardiaques très lente (<40 battements par minute). Les impulsions électriques ont des difficultés à se propager. Il peut arriver de confondre une bradycardie extrême avec une asystolie (figure1).

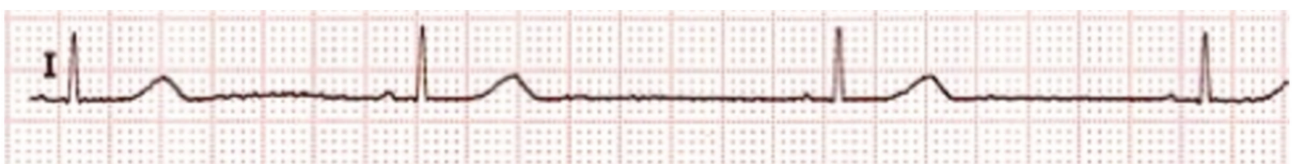


Figure 1. Tracé d'une bradycardie sur un ECG

- **L'asystolie** : Aucune activité électrique ou mécanique n'est retrouvée. C'est ce que nous appelons communément le « tracé plat » (figure 2)(6).

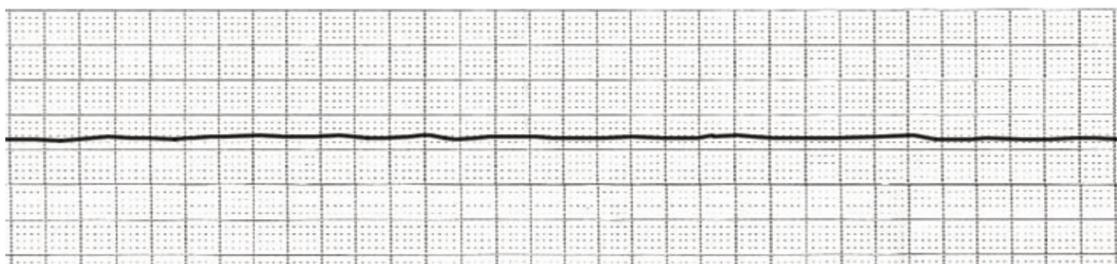


Figure 2. Tracé d'une asystolie sur un ECG

- **La Fibrillation Ventriculaire (FV)**: ce rythme est défini par une activité mécanique et électrique anarchique. Ce désordre est dû à une désynchronisation de la dépolarisation myocardiaque. C'est-à-dire que les îlots d'activité électrique qui sont synchrones en temps normal, sont devenus indépendants. Les cellules du ventricule sont donc en excitation permanente et il n'y a plus aucun repos électrique. On peut observer sur un électrocardiogramme (ECG) des ondes de fréquences, intensités et amplitudes extrêmement variables. Non prise en charge, l'intensité de la FV diminue et se transforme en asystolie (figure3)(7, 8).



Figure 3. Tracé d'une fibrillation ventriculaire sur un ECG

- **La Tachycardie Ventriculaire sans pouls (TV)** : on retrouve ici une fréquence de contraction ventriculaire très élevée. Contrairement à la FV, ce rythme n'est pas anarchique. Généralement, dans le cas de l'AC, les TV se transforment rapidement en FV. Ces deux rythmes sont d'ailleurs très souvent confondus, on parle de « FV/TV sans pouls » sans distinction (figure 4).



Figure 4. Tracé d'une tachycardie ventriculaire sans pouls sur un ECG

- **Le Rythme Sans Pouls (RSP) (ou dissociation électromécanique)** : Le cœur bat mais ne permet pas au sang de circuler. On retrouve une activité électrique normale.



Figure 5. Tracé d'un RSP sur un ECG

Ces différents rythmes peuvent être classés en deux catégories : les rythmes choquables et non choquables. Les FV/TV sans pouls sont choquables c'est à dire qu'une activité électrique est présente. Un choc peut être directement reçu lors de la pose d'un défibrillateur. L'asystolie, le RSP et la bradycardie extrême sont, quant à eux, des rythmes non choquables(9). Un choc électrique serait inefficace sur ce type de rythme. Pour l'asystolie, l'absence d'activité électrique dans le cœur rend le choc inefficace. Pour le RSP c'est le fait d'avoir une activité électrique normale qui le rend non choquable. Il convient d'injecter au préalable des médicaments et de pratiquer un massage cardiaque pour récupérer un rythme normal ou un rythme choquable(10).

1.3 Problématique de santé publique

Compte tenu de ces caractéristiques, l'arrêt cardiaque est considéré comme l'urgence vitale la plus extrême. Son incidence est très élevée. Dans les pays industrialisés, pendant de nombreuses années la phrase : « un pour 1000 par an » (11) était retenue avec un taux de survie moyen de 6%.

La méta analyse de Berdowski *et al.* (12) en 2010 analysait l'incidence de l'AC grâce à 39 études en Europe, Amérique du Nord, Asie et Australie. D'après cette étude, l'incidence la plus élevée entre les 4 zones analysées était en Australie (112,9/100 000/ an) suivie de l'Amérique du Nord (98,1/100 000/an), de l'Europe (86,4/100 000/an) et pour finir l'Asie (52,2/100 000/an). On retrouvait des grandes variations d'incidence entre les continents et à plus petite échelle, ces variations se constataient également entre les pays.

L'étude de Réa *et al.* (13), publiée en 2004, montrait qu'aux États Unis l'incidence globale de l'AC était de 55/100 000 par an. Le taux de survie à la sortie de l'hôpital était d'environ 8,4%.

L'étude d'Atwood *et al* (14), en 2005 traitait de l'incidence de l'AC en Europe. Les résultats montraient que l'AC touchait 275 000 personnes chaque année en Europe avec un taux de survie de 10,7% à la sortie de l'hôpital.

En Europe, l'étude d'incidence la plus récente a été menée par la fédération des registres européens de l'AC extrahospitalier EuReCa(15). Cette étude confirme globalement les résultats de Berdowski *et al.* précédemment exposés. Une incidence moyenne de l'AC de

84.0/100 000 par an en Europe a été retrouvée. En France, chaque année entre 40 et 50 000 personnes sont victimes d'un arrêt cardiaque (16). L'incidence de l'AC en France estimée par le registre EuReCa est de 60/100 000/an (15).

Toutes les études aboutissent au même constat concernant la survie. En effet, les taux de survie sont catastrophiques. Par exemple en France, seules environ 5% des victimes survivent 30 jours après leur arrêt cardiaque et environ 85% des survivants ont peu ou pas de séquelles neurologiques(17). Cependant, la survie est très variable selon les pays(18) : jusqu'à 30% de survie à 30 jours à Seattle par exemple(19). La survie est extrêmement variable également en Europe, les taux de survie à la sortie de l'hôpital vont de moins de 5% à plus de 30% (figure 6)(15). Ces variations s'expliquent par des différences organisationnelles, culturelles, de pratiques, voir même de mesures et les types de populations prises en charge.

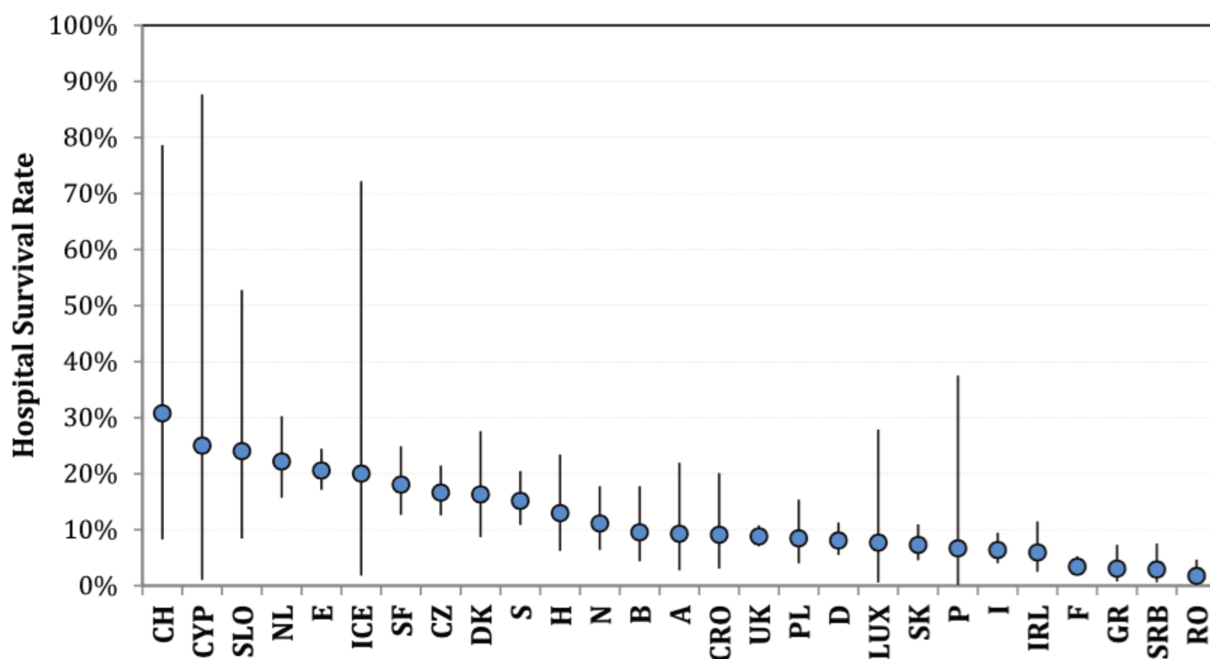


Figure 6. Taux de survie à la sortie de l'hôpital des différents pays européens participants (initiales des pays) au registre EuReCa

1.4 Recommandations et chaîne de survie

Dans un objectif d'amélioration des pratiques de prise en charge des AC extrahospitaliers, des recommandations sont établies. Elles ont pour objectif d'uniformiser les pratiques en définissant des « gold standards » de prise en charge. Ces recommandations sont éditées par l'International Liaison Committee On Resuscitation (ILCOR) qui coordonne les différentes instances : pour l'Europe l'European Resuscitation Council (ERC) et pour

l'Amérique du Nord l'American Heart Association (AHA) entre autres. Les recommandations sont actualisées tous les 5 ans. Elles encadrent deux niveaux de prise en charge. Le premier niveau concerne la prise en charge par le témoin et les sapeurs-pompiers, c'est la réanimation cardiopulmonaire de base (RCPB) qui a été définie en 1960(20). Le second niveau concerne la prise en charge médicalisée réalisée par le SMUR en France, c'est la réanimation cardiopulmonaire spécialisée (RCPS). Ces deux niveaux de prise en charge, encadrés par les recommandations définissent la chaîne de survie(21). Celle-ci se décompose en 4 maillons (figure 7), les 3 premiers concernent la RCPB, le quatrième s'intéresse à la RCPS.

LA CHAÎNE DE SURVIE

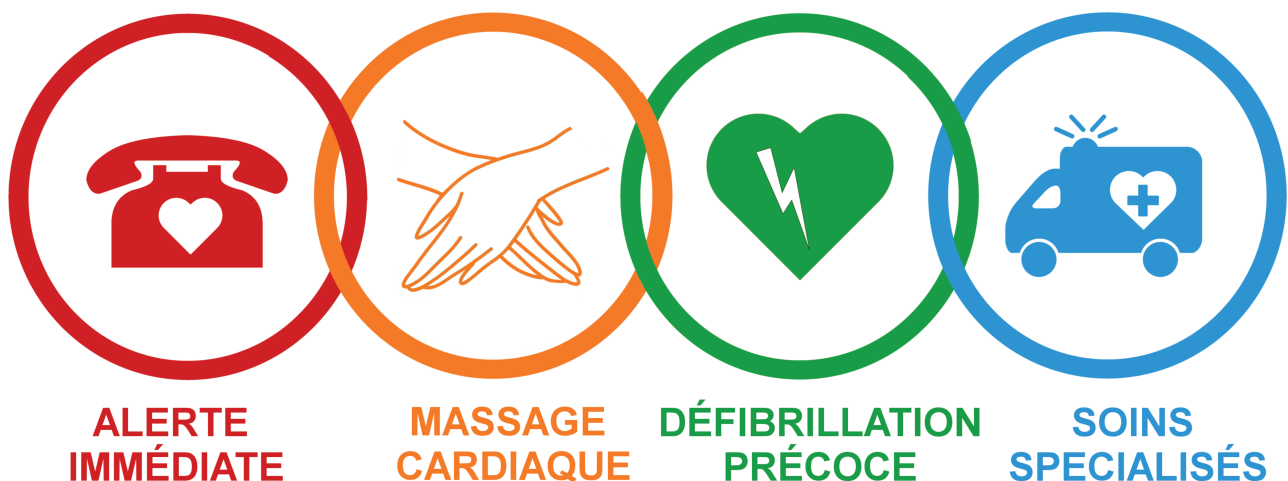


Figure 7. La chaîne de survie

1.4.1 La réanimation cardio-pulmonaire de base

La première phase de la prise en charge d'un AC est donc la RCPB. Elle est extrêmement importante pour optimiser les chances de survie de la victime(10). Il est reconnu que chaque minute passée sans réanimation cardio-pulmonaire (RCP) représente 10% de chance de survie en moins pour le patient (22). Il est donc essentiel de prodiguer les gestes qui sauvent, le plus tôt possible. Les trois premiers maillons de la chaîne de survie la définissent.

1.4.1.1 Premier maillon : reconnaissance de l'AC et alerte immédiate

La reconnaissance de l'AC passe par différents stades :

1. une personne s'effondre

2. elle est inconsciente : la personne ne répond pas lorsque l'on pose des questions, elle est incapable de serrer la main, elle n'arrive pas à cligner des yeux pour répondre et elle ne réagit pas quand on la secoue.
3. Elle ne respire plus : en mettant la joue/l'oreille près du nez et de la bouche de la victime pendant 10 secondes, le témoin est capable de savoir si la personne respire ou non. Il faut cependant être vigilant aux gasps qui sont des respirations très irrégulières et bruyantes, c'est un signe de mort et ils ne doivent pas être considérés comme une respiration efficace (23).

Une fois ces trois étapes retrouvées, le témoin peut conclure que la personne est en AC. Il doit immédiatement alerter autour de lui pour obtenir de l'aide. Il est également nécessaire de contacter les secours par téléphone. Le numéro 15, en France, permet de contacter la régulation du Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU), c'est le numéro qui doit être privilégié. Le témoin pourra aussi composer le 18 : numéro des pompiers ou le 112 : numéro d'urgence européen.

1.4.1.2 Deuxième maillon : le massage cardiaque

Une fois l'alerte donnée, il est essentiel que le témoin puisse pratiquer un massage cardiaque externe (MCE). Il place le talon de sa main sur le centre du thorax de la victime et vient y apposer sa deuxième main (24). Il doit alors faire un enchaînement de compressions et de relaxations thoraciques. L'ILCOR recommande une fréquence des compressions de 100 battements par minute d'une profondeur de 4 à 5 cm et en assurant une décompression après chaque compression. Si le témoin sait et veut pratiquer une ventilation via un bouche à bouche, il pourra faire deux insufflations toutes les 30 compressions. Cependant si le témoin ne souhaite pas ou ne sait pas faire de ventilation, il est préférable de pratiquer le massage cardiaque seul (25).

1.4.1.3 Troisième maillon : défibrillation précoce

La troisième étape de cette chaîne de survie consiste à poser un défibrillateur automatisé externe (DAE). Il émet des consignes orales au témoin et choquera s'il détecte un rythme choquable sinon il donnera l'instruction au témoin de continuer le MCE(26, 27).

Tant que la victime ne récupère pas un rythme cardiaque compatible avec la vie, il convient pour le témoin de poursuivre la réanimation jusqu'à l'arrivée des secours (Sapeurs Pompiers (SP) ou le Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR)).

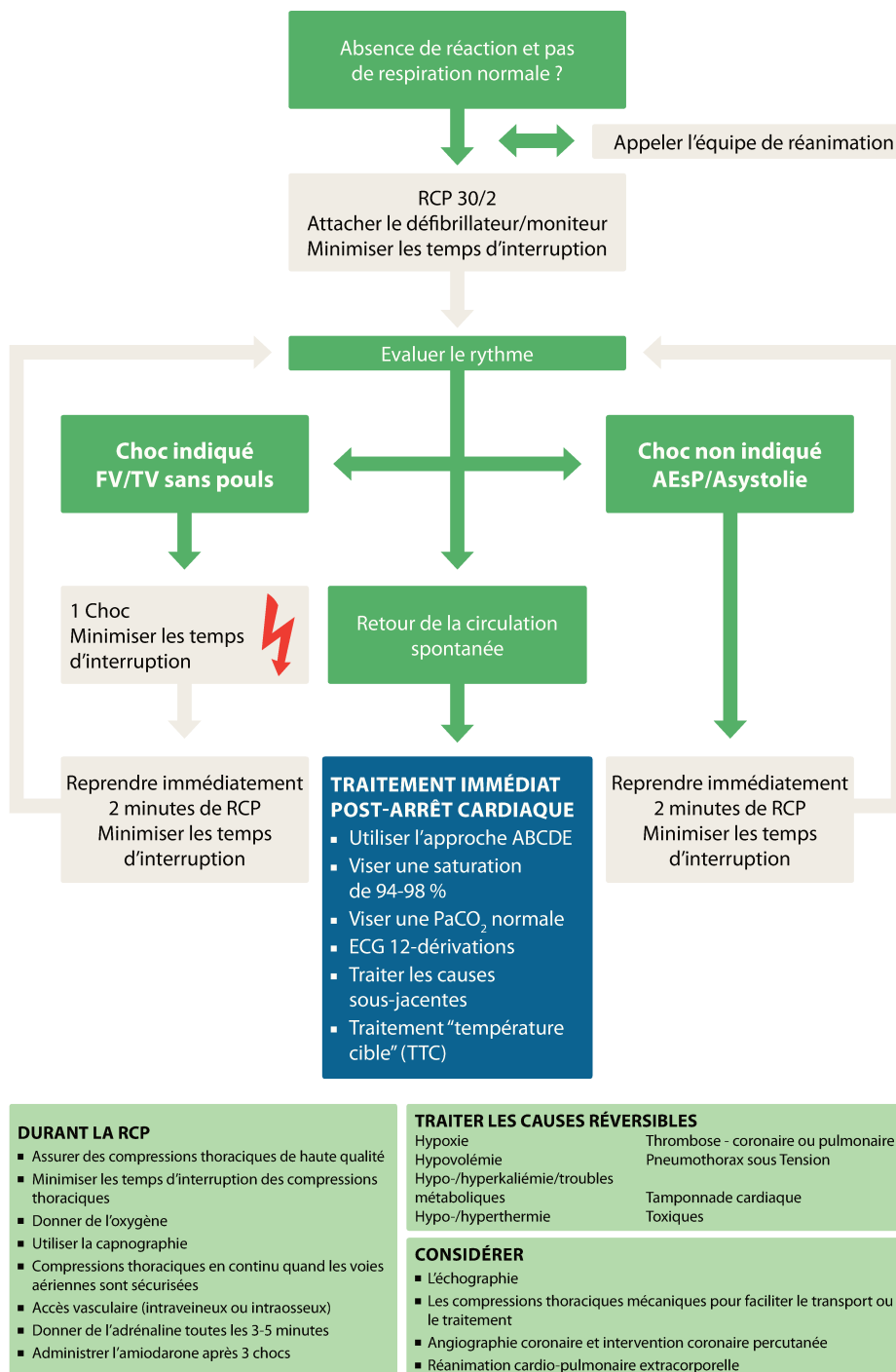
I.4.2 Réanimation cardio-pulmonaire spécialisée

Le quatrième maillon de la chaîne de survie concerne la RCPS. Si à l'arrivée du SMUR, la victime n'a pas récupéré un rythme cardiaque efficace, il convient de continuer la réanimation potentiellement initiée par le témoin. Les voies aériennes du patient seront dégagées et la ventilation pourra être « techniquée ». Le rythme cardiaque du patient doit être évalué grâce au défibrillateur. La prise en charge sera différente selon le rythme (choquable ou non choquable).

- Si le rythme du patient est choquable (FV/TV sans pouls), il convient de choquer immédiatement le patient. Suite au choc, la RCP doit être reprise en minimisant les interruptions. Chaque cycle de RCP dure entre 3 et 5 minutes. Au bout de 3 chocs (3 cycle de RCP entre 9 et 15 minutes) et si un accès veineux est possible (voie veineuse périphérique ou voie intraosseuse), il convient d'administrer de l'amiodarone au patient (300 mg) et 1 mg d'adrénaline. Ensuite après chaque cycle de RCP, de l'adrénaline (1 mg) doit être injectée jusqu'à la reprise d'une activité circulatoire spontanée (RACS) ou jusqu'au décès du patient.
- Si le rythme du patient est non choquable (asystolie ou RSP), le choc est non indiqué. Il convient d'injecter de l'adrénaline (1 mg) dès qu'une voie d'abord est possible. Cette injection doit être recommencée entre chaque cycle de RCP. Cette manipulation doit être poursuivie jusqu'à l'obtention d'un rythme choquable, d'une reprise d'activité circulatoire spontanée (RACS) ou du décès du patient (figure 8)(28).

L'algorithme de prise en charge spécialisée précédemment décrit se réfère aux recommandations de l'ILCOR qui ont été actualisées en 2015 (28). Ces recommandations sont actualisées notamment grâce à la littérature sur la thématique. Cependant le corpus bibliographique reste parfois limité en matière d'AC, en particulier par rapport à la thérapeutique et à l'utilisation des drogues. L'ILCOR reconnaît notamment qu'il manque des données concernant l'adrénaline. Cette drogue phare presque historique dans la prise en charge de l'AC n'a été l'objet d'aucune étude randomisée la comparant à un placebo.

Réanimation Cardiaque Avancée



En collaboration avec SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement
www.sante.belgique.be

www.erc.edu | info@erc.edu
Publié en Octobre 2015 pour le European Resuscitation Council vzw,
Emile Vandervelde Laan 35, 2845 Niel, Belgique

Copyright © European Resuscitation Council - Référence de produit: PRCR-AL-3, Algèbre, FRA, 20160117

Figure 8. Algorithme de prise en charge médicalisée de l'AC extrahospitalier

II L'adrénaline

II.1 Généralités

II.1.1 Mécanismes d'action

L'adrénaline est une catécholamine d'action directe. C'est à dire qu'elle provoque des réponses qui peuvent être retrouvées lorsque le système sympathique s'active et qu'elle stimule les récepteurs membranaires. L'effet de l'adrénaline est produit à la suite de la cascade de réactions qui est induite après fixation de la molécule sur son récepteur. Nous pouvons ajouter que l'adrénaline se fixe sur les récepteurs α et β adrénergiques.

- Les récepteurs α sont situés au niveau post synaptique.
- Les récepteurs β_1 sont situés au niveau du myocarde.
- Les récepteurs β_2 sont situés au niveaux des bronches(29).

La stimulation des récepteurs α entraîne une vasoconstriction artérielle et veineuse périphérique, cet effet est majeur. Les effets agonistes des récepteurs β_2 sont une broncho-dilatation et une vasodilatation au niveau pulmonaire, cette réaction est plus modérée. La stimulation des récepteurs β_1 entraîne plusieurs effets (30) :

- Un effet inotrope positif : augmentation de la force de contraction.
- Un effet chronotrope : le rythme cardiaque augmente.
- 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 de la fibre du muscle cardiaque.
- Un effet bathmotrope positif : l'excitabilité des cellules du muscle cardiaque augmente.

L'adrénaline permet donc d'augmenter le rythme cardiaque. Elle permet également de préparer le muscle cardiaque à recevoir un choc électrique grâce à une augmentation de l'excitabilité des cellules et de l'accélération de la conduction (30). C'est de cette façon qu'une injection d'adrénaline sur une asystolie (rythme non choquable) peut la transformer au mieux en RACS ou en rythme choquable (31, 32).

II.1.2 Conséquences sur le corps

Lors d'un AC, l'organe le plus touché par les ischémies est le cerveau. Les ischémies sont dues principalement au manque d'oxygène qui résulte de l'arrêt de la circulation sanguine. Les ischémies cérébrales peuvent être irréversibles et ont des conséquences très néfastes (33, 34). L'administration d'adrénaline a pour objectif d'augmenter la pression de

perfusion cérébrale en vasoconstrictant les vaisseaux. Cependant en augmentant la pression de manière excessive elle peut aussi limiter l'afflux sanguin au cerveau et donc l'apport en oxygène (34, 35). L'adrénaline a une demie vie très courte, 2 à 3 min (36). L'adrénaline est actuellement injectée sous forme de bolus de 1 mg. Ce mode d'administration et la demie vie courte de l'adrénaline peuvent entraîner une reperfusion des organes trop brutale et causer des dégâts viscéraux (37). Cette reperfusion brutale est aussi appelée : « syndrome post-arrêt cardiaque » (38). Ce syndrome est retrouvé dans la majorité des arrêts cardiaques. Il est provoqué par une activation d'une réponse inflammatoire systémique non spécifique, c'est à dire qu'elle touche l'ensemble des organes. Dans 20 à 35% des AC, une défaillance multiviscérale précoce et incontrôlable mène au décès du patient (38, 39). Ces phénomènes peuvent également aggraver le pronostic neurologique (40).

II.2 La littérature scientifique

II.2.1 Evolution des recommandations

Au cours du temps, les recommandations ont été modifiées et notamment concernant l'utilisation de l'adrénaline. Les premières recommandations sur la thématique ont émergé en 1964 (41). Il était conseillé d'utiliser de très grosses doses d'adrénaline (10 mg) en intraveineuse ou 0,5 mg en intracardiaque (41). Depuis les recommandations de 2000 de l'ILCOR, l'adrénaline en forte dose n'est plus recommandée tout comme l'injection intracardiaque a été abandonnée. Il est alors suggéré d'injecter via une intraveineuse à la posologie de 1 mg ou 2 à 3 mg en endotrachéale. Il est recommandé d'utiliser une voie veineuse périphérique plutôt qu'une voie centrale qui est plus difficile à mettre en place et qui mène à plus de complications (42). L'algorithme de prise en charge de l'arrêt cardiaque extrahospitalier tel qu'il existe à l'heure actuelle se dessine, il est recommandé d'injecter de l'adrénaline le plus tôt possible en cas d'asystolie ou après trois chocs sans succès pour une FV/TV. Comme chaque cycle de RCP dure environ 3 minutes, il est donc recommandé d'injecter de l'adrénaline entre chaque cycle. En 2005 la principale modification réside dans le mode d'injection des drogues. En effet, la voie de première intention reste la voie veineuse périphérique, la voie de deuxième intention devient la voie intraosseuse qui a fait ses preuves en pédiatrie notamment. Si aucune de ces deux voies n'est possible, la voie endotrachéale reste la voie de troisième intention. La voie veineuse centrale reste une voie considérée comme plus dangereuse (43). En 2010, la voie endotrachéale n'est plus recommandée, il est demandé de se concentrer sur la voie veineuse périphérique, si cette dernière n'a pas été possible après deux minutes de

réanimation il est demandé de considérer la voie intraosseuse qui est dorénavant considérée comme efficace et sûre (44, 45). En 2015, l'évolution précédemment vue sur le mode d'injection se concrétise et la voie intraosseuse devient une voie qui peut être considérée en première intention. La dose d'adrénaline recommandée est toujours 1 mg, au bout de 3 cycles de RCP alternés par des chocs pour les rythmes choquables. Pour les rythmes non choquables, l'injection doit se faire le plus vite possible et être renouvelée entre chaque cycle de RCP (figure 9)(28, 46).

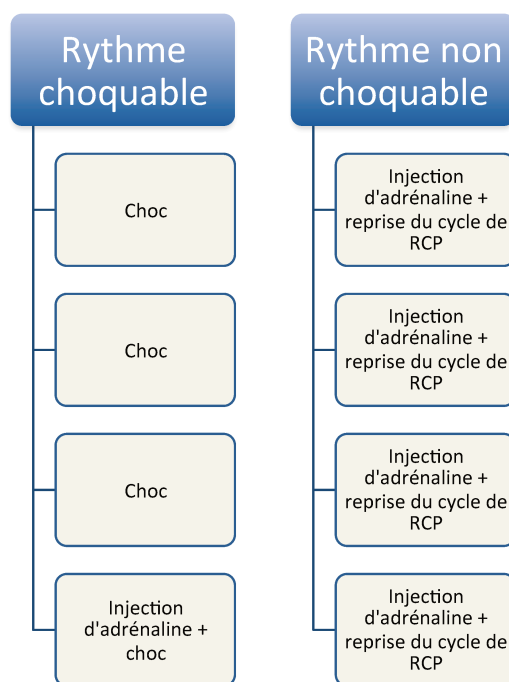


Figure 9. Recommandations sur l'injection d'adrénaline selon le rythme

II.2.2 Posologie

Les doses d'adrénaline recommandées ont évolué. Un consensus se forme autour des recommandations cependant des questions persistent et notamment celle de la dose. Plusieurs études ont été menées investiguant cette question. Woodhouse *et al.* en 1995(47) ont testé l'adrénaline en forte dose (10 mg) versus une faible dose (1 mg) comparé à un placebo. La conclusion de cette étude sur 339 patients a été que le dosage de l'adrénaline n'avait pas d'influence sur le devenir du patient par rapport au placebo. Mais cette étude comporte des biais et notamment des biais de sélection qui entraînent des déséquilibres entre les groupes. De ce fait, l'étude est difficile à généraliser. L'étude de Dieckmann *et al.* en 1995 (48), sur une population pédiatrique n'a pas conclu sur le bénéfice d'une forte dose d'adrénaline. L'étude randomisée en double aveugle de Gueugniaud *et al.* (49) sur une plus grande cohorte (3 327 patients) testant une forte dose (5mg) versus une dose standard (1mg) a montré des bénéfices d'une forte dose en terme de RACS. Cependant, elle a également montré des effets délétères de l'adrénaline

en termes de devenir neurologique et de statut vital à 30 jours du patient. Malgré ces études, la question de la dose reste en suspend et doit être investiguée (50). Aujourd'hui, la question de l'utilisation d'une faible dose d'adrénaline se pose. Une faible dose pourrait limiter les effets de l'adrénaline et notamment de la vasoconstriction trop forte. Des études ont été menées sur l'animal et tendent à montrer qu'en utilisant une faible dose d'adrénaline les effets délétères sur la survie à 30 jours et sur le devenir neurologique sont moins importants qu'avec une dose standard ou forte (51, 52). À ce jour, aucune étude testant une faible dose d'adrénaline sur l'homme n'a été menée.

II.2.3 Délai d'injection

Plusieurs études se sont intéressées à l'impact du délai d'injection de l'adrénaline sur la survie du patient. D'après l'étude de Machida *et al.* (53), le délai d'injection de l'adrénaline en pré-hospitalier n'aurait pas d'impact sur la survie du patient. Aucune différence significative n'avait été trouvée entre les groupes de patients ayant reçu de l'adrénaline à différents délais. Néanmoins, l'étude du Huang *et al.* (32), tend à montrer que l'injection d'adrénaline doit être faite sans délai pour une meilleure survie. L'équipe de Tanaka *et al.* (54), quant à elle montre que l'adrénaline doit être injectée préférentiellement entre 0 et 19 min après l'AC. L'étude de Ono *et al.* (55) conclue que l'adrénaline est plus souvent associée à une RACS quand la RCP dure entre 15 et 19 min. Certaines études tendent également à associer la rapidité d'injection de l'adrénaline avec un meilleur devenir vital et neurologique pour le patient (56, 57).

II.2.4 Association de drogues

L'étude de Gueugniaud *et al.*, traite de la possibilité d'un effet bénéfique d'une association d'adrénaline et de vasopressine. La vasopressine a pour objectif d'augmenter l'afflux sanguin dans les organes vitaux. (58) Elle semble augmenter l'apport en oxygène au cerveau, améliorer la survie à court terme et le devenir neurologique des patients. (59-61) Sur 2894 patients, aucune amélioration n'a été démontrée entre l'utilisation de l'adrénaline seule et l'association d'adrénaline et de vasopressine en termes de survie et de devenir neurologique.

Une deuxième association a été étudiée : adrénaline et β -bloquants. En effet, l'action adrénaline induit une augmentation des contractions du muscle cardiaque, ceci entraîne une hausse de la demande en oxygène du cœur. Cette demande couplée à l'hypoxie générée par l'AC entraîne des dommages supplémentaires. (62) Cependant, les β -bloquants réduisent la consommation cardiaque en oxygène et réduisent le rythme cardiaque. L'étude de Huang *et al.*, (32) montre que lorsque des β -bloquants sont injectés

immédiatement lors d'un AC, le taux de RACS est supérieur. Ils montrent également que la combinaison d'adrénaline et de β -bloquants est associée à des dysfonctionnements myocardiques plus minimes.

II.2.5 Pour quels rythmes ?

L'algorithme de prise en charge de l'AC extrahospitalier se différencie lorsque le rythme est analysé. Il est différent si le rythme est choquable ou non. La question serait alors de savoir si l'adrénaline est bénéfique pour tous les types de rythme. En 1995, il a été montré que l'adrénaline ne provoquait pas d'amélioration à long terme pour les FV/TV(63). Plus récemment, des résultats sur un groupe de patients présentant un rythme choquable ont été présentés(64). Les résultats étaient en faveur du groupe n'ayant pas reçu d'adrénaline en évaluant la RACS, la survie à 30 jours et également le devenir neurologique. Les patients présentant un rythme non choquable avaient à l'inverse un meilleur devenir lorsqu'ils bénéficiaient d'injections d'adrénaline dans un délai de moins de 20 min(64). Cependant cette dernière étude présente des biais et nous invite à étudier plus finement la question(65).

II.2.6 Bénéfices sur la survie

II.2.6.1 Point sur les revues systématiques et méta analyses

Des revues systématiques et méta analyses récentes traitent de l'effet de l'adrénaline en termes de survie et du devenir neurologique pour le patient. Les plus récentes méta analyses se rejoignent par rapport au devenir du patient à la sortie de l'hôpital : les patients ne survivent pas mieux lorsqu'ils ont bénéficié d'une injection d'adrénaline lors de leur prise en charge. Néanmoins, le taux de RACS semble être significativement supérieur (66-68). Nous retrouvons ce constat dans la méta analyse de Loomba *et al.*(69). Les patients présenteraient plus de RACS mais leur survie à 30 jours et leur devenir neurologique était moins bon lorsque de l'adrénaline était injectée. La conclusion de cette étude invite à étudier l'effet de l'adrénaline par le biais d'études randomisées. Elle souligne également la difficulté de mise en place de ce type d'études (69).

II.2.6.2 Études sur la survie

A ce jour, le constat majeur reste que l'utilisation d'adrénaline permet d'augmenter le taux de RACS cependant il entraîne une survie à moyen terme (30 jours) plus faible et un devenir neurologique est également plus faible(56, 69). Il semblerait que l'adrénaline ait des effets délétères au niveau de l'oxygénation du cerveau(36) et de la microcirculation sanguine(70). Toutefois, nous ne pouvons pas omettre que de nombreuses études ont été

menées sur cette problématique et certaines ont tendance à montrer un bénéfice de l'injection d'adrénaline en opposition avec les études montrant des effets délétères (66, 71). Ces résultats divergeants nous invitent une fois de plus à étudier la problématique de l'utilisation de l'adrénaline plus finement.

Deux études de grande ampleur ont permis d'évaluer l'intérêt de l'adrénaline (72, 73). Elles ont conclu sur un bénéfice de l'utilisation d'adrénaline en matière de RACS mais également sur ses effets neutres ou délétères sur la survie à 30 jours et sur le devenir neurologique de patient. Ces constats avaient été précédemment exposés, ils ne sont pas nouveaux (53, 66). Néanmoins, ces études ont été construites dans un cadre *quasi* expérimental, dépassant les contraintes et limites des études de cohortes en se rapprochant le plus d'études randomisées. Les résultats de ces deux études sont donc considérés solides. De plus, elles s'appuient sur des populations de très grandes tailles issues d'un registre ce qui renforce le niveau de preuve de l'étude car elles sont représentatives des « vraies » pratiques. Cependant, elles souffrent de deux limites principales qui empêchent leur généralisation. D'une part, elles ont été réalisées dans un pays où la prise en charge de l'AC est organisée par un système de type paramedics. Notamment, on y retrouve un recours à l'adrénaline très faible (environ 4%) (72), en lien avec le faible niveau de médicalisation extrahospitalier, contrairement au système utilisé dans les pays européens (de l'ordre de 65%) (17). Le système de prise des urgences japonais est un système dit : « scoop and run ». C'est un système de prise en charge pré-hospitalière non médicalisé (74). Ce sont des ambulanciers qui se rendent sur place. Ils ont la possibilité de ventiler le patient, de pratiquer un massage cardiaque et de poser un défibrillateur (75). Ces gestes correspondent à la RCPB que nous retrouvons en France. Dans ce type de système, une grande majorité de la réanimation se passe donc à l'hôpital. Ceci explique en partie le faible recours à l'adrénaline au Japon.

D'autre part, la deuxième limite est l'ensemble des caractéristiques culturelles et sociodémographiques de la population japonaise. Par exemple la population des victimes d'AC est plus âgée (en moyenne 72 ans au Japon, 65 ans en France (17, 72)). On peut retrouver une présence de témoin beaucoup plus élevée en France qu'au Japon également (Environ 57% vs. 40%) (17, 73). La population est donc très spécifique, en termes de caractéristiques et de prise en charge de l'AC. Les auteurs de ces papiers font le constat de ces spécificités organisationnelles et populationnelles qui rendent leurs études non généralisables, ils l'exposent comme limite principale de leur étude (figure 10) (72).

Generalisability

The present results might not generalise to other countries, although the generalisability to the whole population of patients with out of hospital cardiac arrest witnessed by a bystander in Japan can be guaranteed as all such patients are registered in the national registry. Pre-hospital care systems, including termination rules and hospital capacities for post-arrest care, vary from country to country, which could modify the effects of adrenaline. Our findings cannot be generalised to cases with no witness or witnessed by emergency medical services; such cases were excluded from our analyses. Therefore, previously and newly collected data in other countries should be analysed to appropriately handle time dependent patient imbalance.

Figure 10. Extrait du papier de Nakahara et al. concernant la non généralisation de l'étude (principale limite)

III Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est donc d'étudier l'impact de l'adrénaline sur les victimes d'un AC extrahospitalier en termes de survie à court et moyen terme mais également en termes de devenir neurologique. Nous reprendrons la trame méthodologique utilisée dans ces études de façon à pouvoir comparer nos résultats à ceux de ces deux études dans les meilleures conditions méthodologiques. Des adaptations mineures seront prises en compte dans notre étude pour tenir compte des spécificités du système de prise en charge pré-hospitalier français. C'est pourquoi nous avons décidé d'étudier, sur une grande base de données d'origine européenne (française), les effets de l'adrénaline afin d'infirmer ou de confirmer les résultats des précédentes études japonaises(72, 73).

Matériel et méthodes

I Récolte des données

I.1 Le système d'urgence français(76)

Notre analyse est construite sur l'adaptation de deux études basées sur un modèle de prise en charge pré-hospitalière japonais, c'est un modèle « scoop and run » alors que le modèle français est « stay and play ». Le système d'urgence français s'articule autour de deux niveaux d'intervention : un niveau par des premiers secours professionnels : les sapeurs-pompiers et un second niveau par des secours médicalisés, le SMUR. Lorsque le témoin d'un AC alerte les secours en composant le 15, le 18 ou le 112, son appel sera régulé par le SAMU. Il sera mis en relation avec un médecin régulateur qui estimera la gravité de la situation et il aidera, si nécessaire, le témoin en le guidant durant la RCPB. Les sapeurs-pompiers (SP) seront envoyés sur les lieux. Ils prodigueront à la victime les gestes de la réanimation non spécialisés (RCPB). Le médecin régulateur déclenchera également un SMUR. En France, nous disposons de 320 SMUR. Chaque SMUR est composé au minimum d'un médecin, d'un personnel infirmier, d'un ambulancier spécialement formé et éventuellement d'un étudiant en formation. Une fois arrivé sur les lieux, le SMUR mettra en place la RCPS. Dans le cadre de l'AC, il va médicaliser la prise en charge avec possiblement l'instrumentalisation du MCE et de la ventilation et l'injection de médicament. Si le patient reprend un rythme cardiaque compatible avec la vie, il sera transporté jusqu'à l'hôpital. Le patient pourra également être transporté s'il répond à des critères de sélection spécifiques le rendant éligible pour un potentiel don d'organes.

I.2 Le registre national français des arrêts cardiaques : RéAC

Cette étude est prospective observationnelle et multicentrique. Elle utilise les données du registre national français sur l'AC, RéAC.

I.2.1 Fonctionnement

Le Registre électronique des Arrêts Cardiaques (RéAC) a été créé par les professeurs Hervé Hubert (président du conseil d'administration) et Pierre-Yves Gueugniaud (président du conseil scientifique) en 2009. Le registre est une association à but non lucratif qui suit la loi 1901.

Le recueil des données au RéAC est possible grâce à la participation volontaire des SAMU SMUR français, aujourd'hui on compte 294 SMUR et 94 SAMU français qui participent au registre (figure 11).

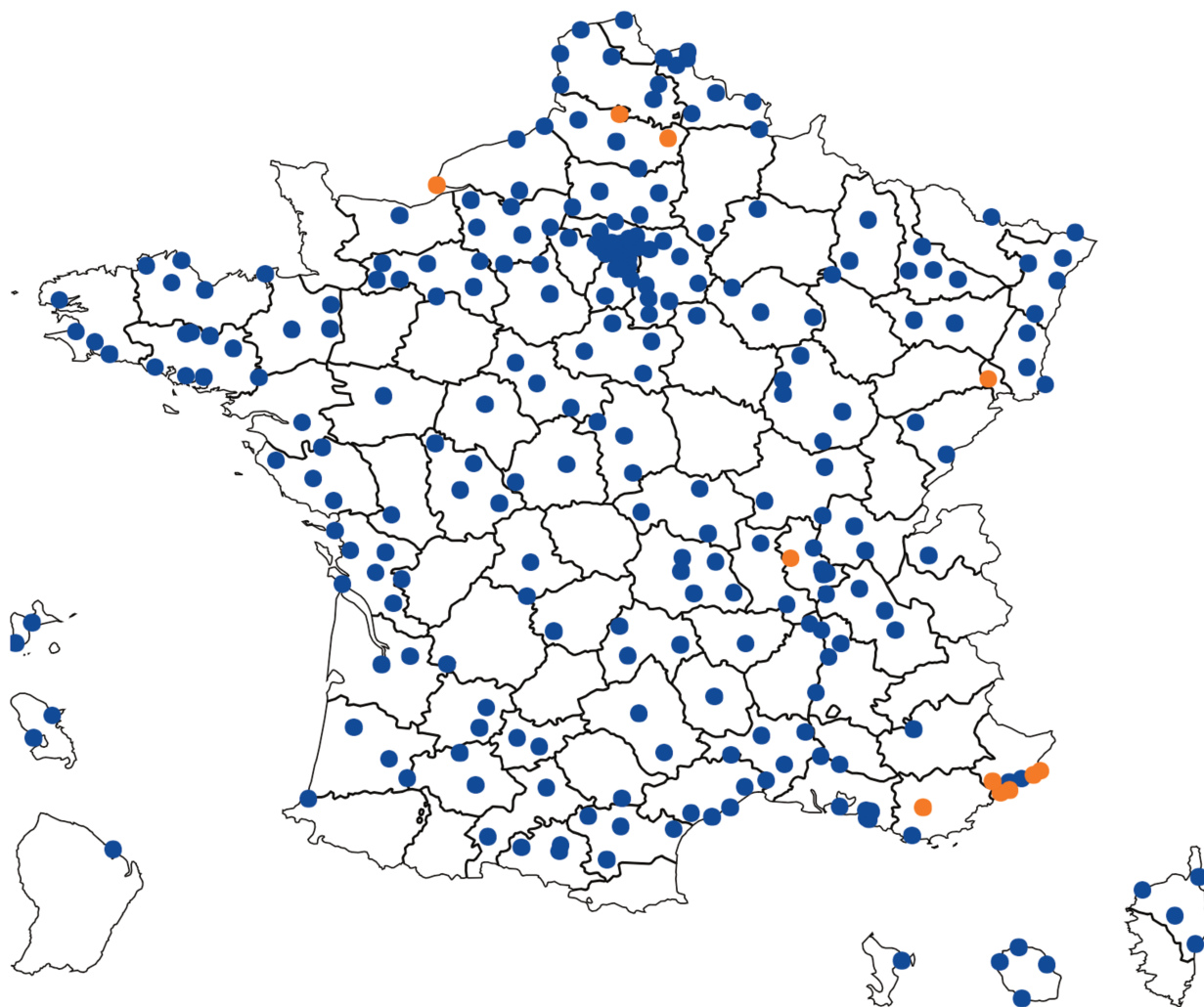


Figure 11. Carte des centres participants au RéAC

Lors de la prise en charge d'un AC extrahospitalier, le SMUR intervenant complète une fiche d'intervention RéAC^a. Cette fiche est un document pré existant créé par le RéAC. Elle se base sur un mode de recueil de l'information standardisé et internationalement reconnu, le style d'Utstein (77, 78). Des experts juridiques et des experts dans le domaine de l'urgence pré-hospitalière ont validé cette fiche afin qu'elle puisse être utilisée par les SAMU/SMUR comme fiche d'intervention lors d'une sortie pour un AC. Une fois ce formulaire papier rempli, les informations doivent être reportées sur le site sécurisé du RéAC. Les centres participants définissent au préalable les membres du personnel qui saisiront les fiches informatiquement. Des identifiants personnels et confidentiels leur sont alors délivrés. Ils leur donnent accès au site privé et sécurisé du RéAC. Pour les patients

^a Annexe 1- Fiche d'intervention RéAC

admis en vie à l'hôpital, un suivi à 30 jours est à réaliser via une fiche spécifique^b. La base de données créée permet aux centres participants d'analyser et d'évaluer leur pratique. C'est la transcription des pratiques réelles, mises en œuvre dans le cadre de la prise en charge de l'AC (figure 12).

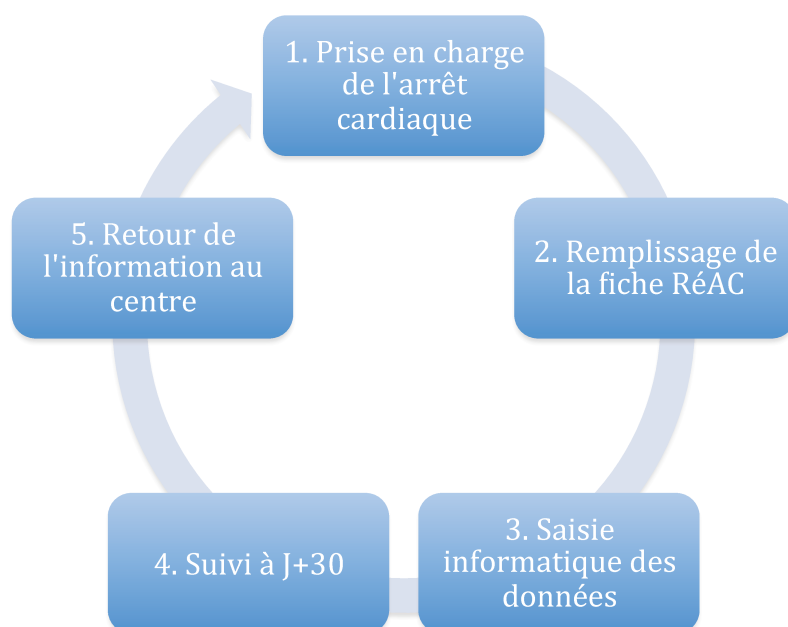


Figure 12. Fonctionnement du RéAC

La base de données RéAC recense à ce jour environ 75 000 AC. C'est la plus grande base de données en Europe. RéAC est l'un des membres fondateurs de la fédération des registres européens sur la thématique de l'AC extrahospitalier : le registre EuReCa(15).

1.2.2 Contrôle qualité des données

La base de données fait l'objet d'un contrôle qualité qui est réalisé sur deux niveaux :

1. Contrôle automatique des données : Il détecte automatiquement des erreurs potentielles, valeurs incompatibles ou aberrantes (par exemple : des délais anormalement longs). Un message d'erreur est alors envoyé à l'investigateur du SMUR pour qu'il corrige l'erreur potentielle ou valide la fiche.

Un système de prévention des erreurs est également mis en place. Lors de la saisie informatique des fiches, il est impossible pour les investigateurs de cocher deux cases incompatibles. Par exemple, l'investigateur ne pourra pas enregistrer un patient en vie à l'hôpital si la case « décédé sur place » est déjà cochée. Ce premier niveau de contrôle est entièrement automatisé grâce à un système de tri croisé et de recherche de valeurs.

^b Annexe 2- Fiche de suivi RéAC

2. Contrôle manuel des dossiers : un attaché de recherche clinique du RéAC sélectionne aléatoirement 10% des dossiers de la base de données. Il vérifiera l'exactitude des informations du dossier en collaboration avec les centres participants.

I.3 Population étudiée

I.3.1 Critères d'inclusions

Les patients inclus devaient respecter les critères suivants :

- être victime d'un AC extrahospitalier entre le 1^{er} juillet 2011 et le 05 février 2017
- l'origine de l'AC devait être médicale
- avoir bénéficié d'une réanimation quelle qu'elle soit (témoin, SP ou SMUR)
- avoir 18 ans ou plus
- l'information devait être renseignée pour toutes les variables obligatoires de l'étude.

I.3.2 Critères d'exclusions

Les patients ont été exclus lorsque :

- aucune forme de réanimation n'a été initiée
- la victime avait moins de 18 ans
- l'AC était d'origine traumatique
- Une information sur d'une des variables obligatoires de l'étude était manquante.

II Variables sélectionnées

II.1 Variables de l'étude

Le registre RéAC suit le style de recueil de l'information universel et standardisé, le style d'Utstein (77, 78). Ce style est utilisé par le RéAC (17) mais également pas le registre japonais : le All Japan Utstein Registry (AJUR)(79). Les variables choisies pour cette étude ont été sélectionnées de façon à se rendre le plus comparable possible aux études réalisées par les équipes japonaises de Hagihara *et al.* et de Nakahara *et al.*(72, 73). Les variables ont été adaptées au modèle de prise en charge français de façon à tenir compte des différences organisationnelles qui existaient.

Les 21 variables utilisées sont séparées en 5 catégories :

1. Le contexte : l'année de l'AC, l'âge et le sexe du patient, présence ou non de témoin lors de l'effondrement du patient, la cause présumée de l'AC (cardiaque ou non cardiaque).

2. La RCPB : qualité du témoin (famille ou autres), les gestes de la RCPB : MCE, ventilation, pose et choc par un défibrillateur.
3. La RCPS: le rythme initial du patient enregistré par le SMUR, l'initiation d'une RCPS, ventilation, pose de voie d'injection, injection d'adrénaline.
4. Les délais : le délai entre l'appel (T0) et l'arrivée du SMUR ainsi que le délai T0 et l'heure de RACS ou de décès du patient ont été calculés.
5. Le devenir du patient : la survenue d'une RACS, le statut vital à l'admission à l'hôpital ainsi que 30 jours après l'AC ainsi que son pronostic neurologique à 30 jours.

II.2 Critères de jugement

Le critère de jugement principal de cette étude est la survie à 30 jours. Les critères de jugement secondaires sont : la survenue d'une RACS, le statut vital à l'admission du patient et le devenir neurologique du patient. Le devenir neurologique du patient est évalué grâce au score de Glasgow-Pittsburgh. C'est le score CPC (cerebral performance category score). Il est séparé en 5 catégories : 1- bon pronostic neurologique, 2- quelques séquelles neurologiques minimales, 3- sévères séquelles neurologiques, 4- état végétatif, 5- coma dépassé. On considère un bon pronostic neurologique lorsque le patient appartient à la catégorie 1 ou 2.(80)

III Analyses statistiques

Nous avons effectué un test de Kolmogorov-Smirnov pour tester la normalité de la distribution des variables quantitatives. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (premier quartile Q1- troisième quartile Q3). Les variables qualitatives sont décrites en pourcentage. Nous avons fait une description générale de la population. Afin de tenir compte des différences de prise en charge (Cf paragraphe II.B.1), pour toutes les autres analyses nous avons séparé la population en deux catégories : les rythmes choquables et les rythmes non choquables.

Une première comparaison a été faite sur une population non ajustée (population non appariée). Nous avons comparé la population ayant bénéficié d'une injection d'adrénaline avec celle n'en ayant pas reçu. Nous avons fait une deuxième analyse sur population ajustée (population appariée). Nous avons donc apparié les populations grâce à un modèle de propension afin d'éliminer le plus de biais de confusion possibles.

Pour les analyses comparatives, nous avons utilisé le test du khi-2, le test de Mann and Whitney, le test de McNemar et le test de Wilcoxon suivant l'existence ou non d'un ajustement de la population.

III.1 Technique d'appariement

Un score de propension a donc été créé pour équilibrer les covariables et limiter les biais de confusion (81). Pour chacune des populations (rythmes choquables et non choquables), une régression logistique a été faite avec comme variable dépendante « l'injection d'adrénaline ». Les covariables des modèles sont :

- Pour les rythmes non choquables : l'année de l'AC, âge, sexe, présence de témoin, qualité du témoin, cause de l'AC, MCE pendant la RCPB, ventilation pendant la RCPB, choc par le DEA pendant la RCPB, rythme cardiaque initial du patient, délai T0-RACS/décès, choc par le défibrillateur pendant la RCPS.
- Pour les rythmes choquables : l'année de l'AC, âge, sexe, présence de témoin, qualité du témoin, cause de l'AC, MCE pendant la RCPB, ventilation pendant la RCPB, choc par le DEA pendant la RCPB, rythme initial du patient, délai T0-arrivée du SMUR et T0-RACS/décès, choc par le défibrillateur pendant la RCPS.

Ces deux régressions logistiques nous ont permis d'obtenir un score de propension modélisant l'utilisation d'adrénaline. Nous avons apparié les patients, 1 pour 1 selon leur score de propension. Nous avons suivi la technique du « caliper ». Cette technique permet d'apparier deux individus qui n'ont pas exactement le même score. Cette méthode permet de créer une fenêtre d'écart au score acceptable (82). Grâce au caliper la contrainte de l'appariement exact est diminuée, nous pouvons inclure un plus grand nombre de patients dans l'étude (83). Les paires ont été créées grâce au score de propension et avec un écart au score prédéfini : le « caliper ». L'article de Austin *et al.* (84) nous informe que le caliper optimal est calculé selon la formule : $0,2 \times \text{la déviation standard du score de propension}$ (84). Nous avons choisis de prendre le plus petit caliper possible en respectant à minima la valeur standard définie. Dans notre cas, pour le groupe des rythmes non choquables, le caliper est de 0,01, il est inférieur à $0,2 \times \text{la déviation standard du score de propension}$. Pour les rythmes choquables, il est égal à $0,2 \times \text{la déviation standard du score de propension}$ soit 0,03.

III.2 Validation du modèle

Pour vérifier si le score de propension a été adéquatement estimé et si la balance des sous échantillons créés est bonne, on utilise la Différence Absolue Standardisée (DAS).

D'après Rosenbaum et Rubin(85), la DAS doit être autour de 20% pour valider le modèle. Il est essentiel de constater une diminution des DAS entre la population non appariée sur le score de propension et la population appariée.

Elle se calcule de la manière suivante(86) :

1. Pour les variables quantitatives :

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

$\bar{x}_1$ = 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

2. Pour les variables dichotomiques :

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

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

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

III.3 Comparaison sur les critères de jugement

Nous avons comparé nos critères de jugement suivant l'ajustement et le rythme initial en utilisant les Odds Ratios.

Toutes les statistiques ont été effectuées sur le logiciel IBM® SPSS® Statistics version 19 et version 25 pour l'appariement.

IV Éthique

Cette étude a été réalisée dans le cadre des autorisations obtenues par le registre. Le RéAC a été approuvé par le 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). Une information au patient suffit, le consentement n'est pas requis.

Résultats

I Caractéristiques générales

I.1 Flux d'inclusions

Entre le 1 juillet 2011 et le 5 février 2017, 57 791 AC ont été recensés par le RéAC. Parmi eux, 11 366 ont été exclus parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusions de l'étude. Dans l'analyse descriptive de la population nous avons considérés les 46 425 AC ayant eu une prise en charge quelle qu'elle soit. Dans l'analyse de sous groupe 43 859 AC ont été inclus (figure 13).

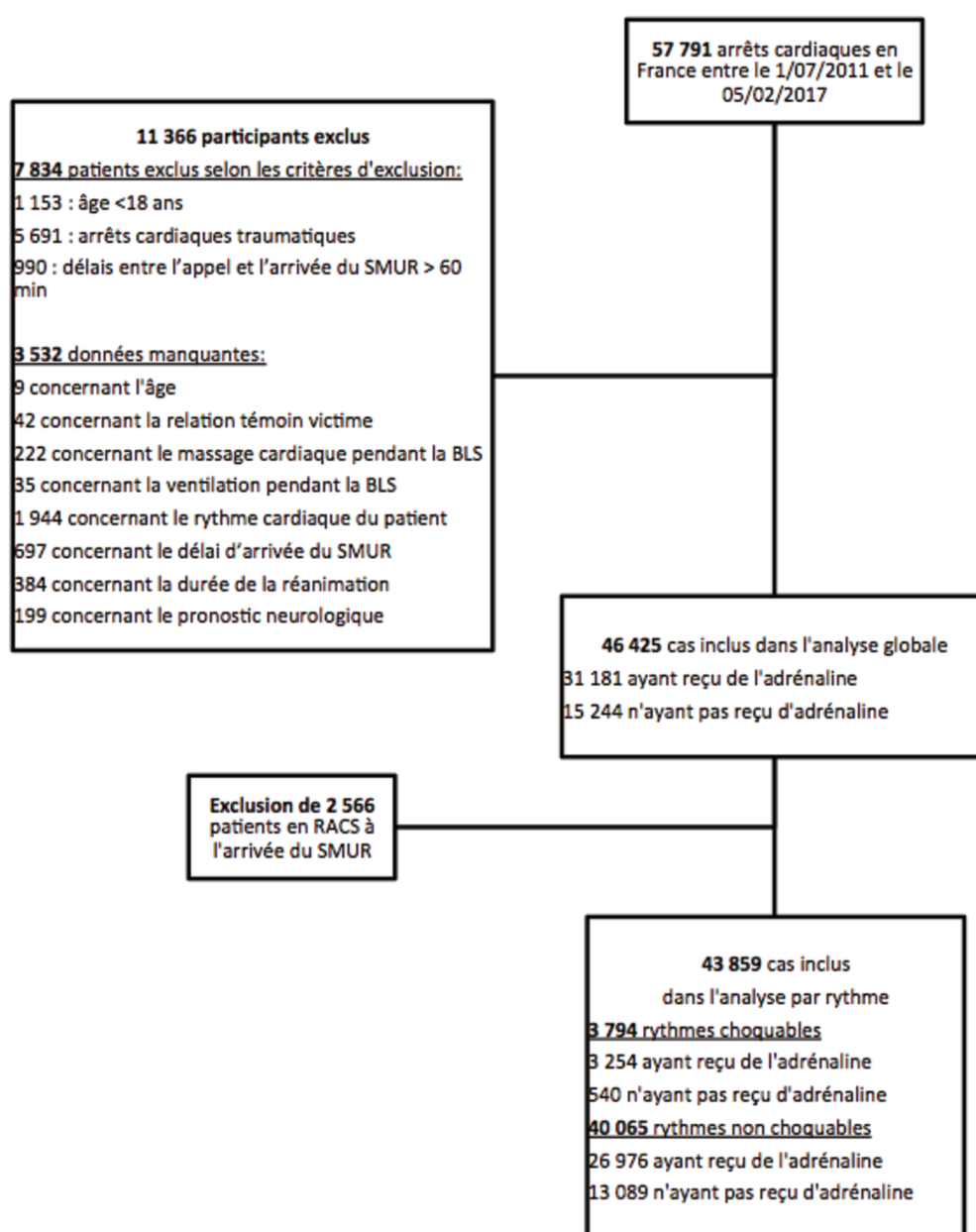


Figure 13. Diagramme des flux d'inclusions dans l'étude

I.2 Caractéristiques de la population

Tableau 1. Caractéristiques de la population incluse dans l'étude en % ou médiane (Q1-Q3)

Caractéristiques	Effectif (N=46425)
Cas par année	
- 2011	1,4%
- 2012	10,9%
- 2013	20,5%
- 2014	21,2%
- 2015	23,1%
- 2016	20,7%
- 2017	2,2%
Âge (années)*	71(59 ; 82)
Sexe (hommes)	64,9%
Présence de témoin	69,4%
Qualité du témoin (famille)	61,1%
Origine de l'arrêt cardiaque (cardiaque)	68,2%
Réanimation non médicalisée (RCPB)	
- Massage cardiaque externe	94,5%
- Ventilation	85,6%
- Choc par un défibrillateur	8,7%
Réanimation spécialisée (RCPS)	75,8%
- Délai : T0 -arrivée du SMUR (minutes) *	20(14 ; 28)
- Délai : T0 -fin de réanimation (minutes) *	42(30 ; 55)
- Rythme cardiaque :	
- Asystole/rythme sans pouls	86,3%
- FV/TV sans pouls	8,2%
- RACS	5,5%
- Choc par le SMUR	9,2%
- Ventilation	74,8%
- Pose d'une voie d'injection	75,3%
- Injection d'adrénaline	67,2%
Survie :	
- RACS	24,6%
- Statut à l'admission (vivant)	19,4%
- Statut vital à 30 jours (vivant)	5,5%
- Si vivant CPC 1-2	84,4%

*médiane (Q1 ; Q3)

L'âge médian de notre population était de 71 ans. On retrouve une majorité d'hommes (64,9%). La cause présumée de l'AC était cardiaque dans environ 68% des cas. Un massage cardiaque externe avait été pratiqué durant la RCPB pour 94,5% des patients. Ils ont été ventilés dans 85,6% des cas. Une réanimation pas les équipes médicales avait été entreprise pour trois patient sur quatre. Le délai médian d'arrivée du SMUR est de 20 minutes. En moyenne, la durée entre l'appel et la fin de la réanimation est de 42 minutes. À l'arrivée du SMUR la grande majorité des patients (86,3%) était en asystolie. Parmi les patients qui avaient bénéficié d'une RCPS, quasiment tous avaient bénéficié d'une pose de voie d'injection (99,3%) et 98,7 ont bénéficié d'une ventilation. Sur la totalité de la population d'étude, de l'adrénaline avait été injectée dans 67,2% des cas. En ce qui concerne la survie, 24,6% des patients avaient une RACS et 19,4% étaient admis en vie à l'hôpital. Lors du suivi à 30 jours, seulement 5,5% des patients étaient encore en vie et parmi eux 84,4% avaient un bon pronostic neurologique (CPC 1-2). (Tableau 1)

II Analyse des groupes adrénaline/non adrénaline

II.1 Comparaison pour tous les rythmes sans appariement

Sur les 46 425 patients inclus, 31 181 avaient reçu de l'adrénaline. Les patients ayant bénéficié d'une injection d'adrénaline étaient plus âgés (80 (66 ;87) vs 67 (56,78) ; $p < 10^{-3}$). On retrouve plus de femmes dans le groupe sans adrénaline (43,0% vs. 31,3% ; $p < 10^{-3}$). La cause présumée de l'AC était plus souvent cardiaque chez les patients recevant de l'adrénaline, (34,1% vs, 27,0% ; $< 10^{-3}$). Concernant la RCPB, plus de témoins étaient présents lors de l'AC lorsque le patient recevait de l'adrénaline (72,4% vs. 63,4 ; $< 10^{-3}$). La RCPB était plus souvent initiée, MCE et ventilation, lorsque de l'adrénaline n'était pas injectée (respectivement, 95,7% vs. 93,9% ; $p < 10^{-3}$ et 86,8% vs. 85,5% ; $p < 10^{-3}$). Concernant la RCPS, la pose d'une voie d'injection, la ventilation et le choc étaient plus retrouvés pour les patients qui recevaient de l'adrénaline (respectivement : 100% vs. 24,8% ; $p < 10^{-3}$, 99,2% vs. 25,1% ; $p < 10^{-3}$ et 12,6% vs. 2,4% ; $p < 10^{-3}$). Le SMUR arrivait plus vite sur les lieux lorsque de l'adrénaline était injectée (19 min vs 21 min ; $p < 10^{-3}$). Le délai entre l'appel au secours et la fin de la réanimation était plus court lorsque de l'adrénaline n'était pas injectée (30 min vs. 47 min ; $p < 10^{-3}$). Une RACS était plus souvent retrouvée chez les patients ayant reçu de l'adrénaline (29,2% vs. 15,0% ; $p < 10^{-3}$). Ils étaient également significativement plus admis vivant à l'hôpital (22,0% vs. 14,2% ; $< 10^{-3}$). La survie à moyen terme, 30 jours après l'AC était plus élevée chez le groupe n'ayant pas reçu d'adrénaline (10,0% vs. 3,0% ; $p < 10^{-3}$). Le pronostic neurologique à 30 jours est

significativement meilleur dans le groupe qui n'a pas bénéficié d'une injection d'adrénaline. Des différences significatives ont été retrouvées entre les groupes pour toutes les variables (tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques des sous groupes "adrénaline" et "pas d'adrénaline" en % ou médiane (Q1-Q3)

Caractéristiques	Pas d'adrénaline N=15244	Adrénaline N=31181	p
Cas par année			0.001
- 2011	1.3%	1.4%	
- 2012	10.5%	11.1%	
- 2013	20.8%	20.4%	
- 2014	20.7%	21.4%	
- 2015	22.7%	23.3%	
- 2016	21.5%	20.3%	
- 2017	2.4%	2.1%	
Âge (années)*	80(66 ; 87)	67(56 ; 78)	<10 ⁻³
Sexe (hommes)	57.0%	68.7%	<10 ⁻³
Présence de témoin	63.4%	72.4%	<10 ⁻³
Qualité du témoin (famille)	59.4%	61.9%	<10 ⁻³
Origine de l'arrêt cardiaque (cardiaque)	27.0%	34.1%	<10 ⁻³
Réanimation non médicalisée (RCPB)			
- Massage cardiaque externe	95.7%	93.9%	<10 ⁻³
- Ventilation	86.8%	85.0%	<10 ⁻³
- Choc par un défibrillateur	7.4%	9.4%	<10 ⁻³
Réanimation spécialisée (RCPS)	26.4%	100%	<10 ⁻³
- Délai : T0 -arrivée du SMUR*	21(15 ; 30)	19(13 ; 27)	<10 ⁻³
- Délai : T0-fin de réanimation%	30(21 ; 40)	47(36 ; 60)	<10 ⁻³
- Rythme cardiaque :			<10 ⁻³
- Asystole/rythme sans pouls	85.9%	86.5%	
- FV/TV sans pouls	3.5%	10.4%	
- RACS	10.6%	3.0%	
- Choc par le SMUR	2.4%	12.6%	<10 ⁻³
- Ventilation	25.1%	99.2%	<10 ⁻³
- Pose d'une voie d'injection	24.8%	100%	<10 ⁻³
Survie :			
- RACS	15.0%	29.2%	<10 ⁻³
- Statut à l'admission (vivant)	14.2%	22.0%	<10 ⁻³
- Statut vital à 30 jours (vivant)	10.0%	3.0%	<10 ⁻³
- Si vivant CPC 1-2	92.3%	72.9%	<10 ⁻³

*médiane (Q1 ; Q3)

II.2 Comparaison des groupes adrénaline/non adrénaline sans appariement, par rythme

II.2.1 Rythmes choquables

Le premier sous groupe : les patients qui avaient un rythme choquable (FV/TV sans pouls) avaient reçu de l'adrénaline dans 85,8% des cas. L'âge médian n'était pas significativement différent dans le groupe ayant reçu de l'adrénaline que dans le groupe n'en ayant pas reçu (64 ans). Les victimes n'ayant pas reçu d'adrénaline bénéficiaient plus souvent de la présence d'un témoin mais ils étaient moins souvent de leur famille (respectivement, 90,7 vs. 86,5 ; $p=0,007$ et 38,7 vs. 58,3 ; $p<10^{-3}$). L'AC était plus souvent d'origine cardiaque pour les patients qui n'avaient pas reçu d'adrénaline (59,4 vs. 49,4 ; $p<10^{-3}$). Les gestes de la RCPB n'étaient pas significativement différents dans les deux groupes. En ce qui concerne la RCPS, un choc était délivré dans 49,4% des cas pour les patients qui avaient reçu de l'adrénaline. Le choc était délivré dans 40,9% des cas pour les patients qui n'avaient pas d'adrénaline ($p<10^{-3}$). En ce qui concerne les délais, la durée entre l'appel et la fin de la réanimation était plus courte pour les patients qui n'avaient pas reçu d'adrénaline (28 min vs. 49 min, $<10^{-3}$). Aucune différence significative n'était retrouvée en termes de délai d'arrivée du SMUR. Sur la survie, le groupe n'ayant pas reçu d'adrénaline avait des résultats significativement meilleurs en termes de RACS, de statut à l'admission à l'hôpital, de survie à 30 jours et également en termes de devenir neurologique (tableau 3).

Tableau 3. Comparaison des groupes adrénaline/non adrénaline sur les AC non appariés dont le rythme est choquable

Caractéristiques	Pas d'adrénaline N= 540	Adrénaline N= 3 254	p
Cas par année			0,659
- 2011	0,7%	1,6%	
- 2012	13,9%	12,5%	
- 2013	21,1%	22,2%	
- 2014	23,9%	22,3%	
- 2015	20,9%	21,7%	
- 2016	18,1%	18,1%	
- 2017	1,3%	1,6%	
Âge (années)*	64 (53 ; 77)	64 (54 ; 75)	0,453
Sexe (hommes)	73,9%	78,7%	0,012
Présence de témoin	90,7%	86,5%	0,007
Qualité du témoin (famille)	38,7%	58,3%	<10 ⁻³
Origine de l'arrêt cardiaque (cardiaque)	59,4%	49,4%	<10 ⁻³
Réanimation non médicalisée (RCPB)			
- Massage cardiaque externe	93,0%	95,0%	0,056
- Ventilation	79,1%	83,2%	0,02
- Choc par un défibrillateur	33,9%	30,5%	0,117
Réanimation spécialisée (RCPS)			
- Délai : T0 -arrivée du SMUR (minutes)*	17 (11; 25)	17 (12 ; 24)	0,746
- Délai : T0-fin de réanimation (minutes)*	28 (18 ; 43)	49 (35 ; 62)	<10 ⁻³
- Choc par le SMUR	40,9%	49,4%	<10 ⁻³
Survie			
- RACS	74,1%	45,9%	<10 ⁻³
- Statut à l'admission (vivant)	72,6%	38,7%	<10 ⁻³
- Statut vital à 30 jours (vivant)	60,7%	14,1%	<10 ⁻³
- Si vivant CPC 1-2	93,9%	78,2%	<10 ⁻³

*médiane (Q1 ; Q3)

II.2.2 Rythmes non choquables

Le deuxième sous groupe était celui des rythmes non choquables : asystole et rythme sans pouls. Les patients qui n'avaient pas bénéficié d'adrénaline étaient plus âgés (81 ans vs. 68 ans ; $p < 10^{-3}$). Il y avait également moins d'hommes : 55,1% vs 67,7% ($p < 10^{-3}$). Un témoin était plus souvent présent pour les patient ayant reçu de l'adrénaline (58,8% vs 70,0% ; $p < 10^{-3}$). La cause cardiaque était plus souvent retrouvée pour les patients ayant bénéficié d'une injection d'adrénaline (24,2% vs 32,2% ; $p < 10^{-3}$). La RCPB était plus pratiquée (MCE et ventilation) chez les patients qui n'ont pas bénéficié d'adrénaline. Chez ces mêmes patients, un choc pendant la RCPB et pendant la RCPS était moins délivré (respectivement 2,8% vs 6,7% ; $p < 10^{-3}$ et 0,5% vs. 8,1% ; $p < 10^{-3}$). En terme de survie, les résultats sont significativement meilleurs pour le groupe ayant bénéficié d'une injection d'adrénaline, en termes de RACS, d'admission en vie à l'hôpital et de survie à 30 jours. Le groupe n'ayant pas reçu d'injection d'adrénaline avait un devenir neurologique significativement moins bon (88,8% vs. 62,9%, $p < 10^{-3}$) (tableau 4).

Tableau 4. Comparaison des groupes adrénaline/non adrénaline sur les AC non appariés dont le rythme est non choquable

Caractéristiques	Pas d'adrénaline N= 13 089	Adrénaline N= 26 976	p
Cas par année			<10 ⁻³
- 2011	1,2%	1,4%	
- 2012	10,3%	11,0%	
- 2013	20,8%	19,9%	
- 2014	20,5%	21,2%	
- 2015	22,6%	23,5%	
- 2016	22,0%	20,7%	
- 2017	2,6%	2,2%	
Âge (années)	81 (70; 88)	68 (57 ; 78)	<10 ⁻³
Sexe (hommes)	55,1%	67,7%	<10 ⁻³
Présence de témoin	58,8%	70,0%	<10 ⁻³
Qualité du témoin (famille)	63,6%	63,5%	0,836
Origine de l'arrêt cardiaque (cardiaque)	24,2%	32,2%	<10 ⁻³
Réanimation non médicalisée (RCPB)			
- Massage cardiaque externe	96,6%	94,0%	<10 ⁻³
- Ventilation	88,4%	85,4%	<10 ⁻³
- Choc par un défibrillateur	2,8%	6,7%	<10 ⁻³
Réanimation spécialisée (RCPS)			
- Délai : T0 -arrivée du SMUR (minutes)*	21 (15; 30)	19 (14 ; 27)	<10 ⁻³
- Délai : T0-fin de réanimation (minutes)*	31 (23 ; 41)	47 (37 ; 59)	<10 ⁻³
- Choc par le SMUR	0,5	8,1	<10 ⁻³
Survie			
- RACS	2,7%	25,8%	<10 ⁻³
- Statut à l'admission (vivant)	2,3%	18,9%	<10 ⁻³
- Statut vital à 30 jours (vivant)	1,0%	1,6%	<10 ⁻³
- Si vivant CPC 1-2	88,8%	62,9%	<10 ⁻³

*médiane (Q1 ; Q3)

III Ajustement sur le score de propension

III.1 Modélisation

III.1.1 Rythmes choquables

Nous avons inclus 3 794 patients dans la modélisation pour le groupe des rythmes choquables. Nous avons envisagé dans ce modèle 12 variables :

- Année
- Age
- Sexe
- Présence de témoin
- Qualité du témoin
- Origine de l'AC
- MCE pendant la RCPB
- Ventilation pendant la RCPB
- Choc pendant la RCPB
- Délai T0-arrivé du SMUR
- Délai T0-fin de réanimation
- Choc pendant la RCPS

Toutes les variables ont été retenues pour la création du score de propension. Elles ont toutes une association avec l'injection d'adrénaline^c.

III.1.2 Rythmes non choquables

Nous avons inclus 40 065 observations ont été incluse dans la modélisation. Nous avons envisagé initialement de rentrer dans le modèle 12 variables :

- Année
- Age
- Sexe
- Présence de témoin
- Qualité du témoin
- Origine de l'AC
- MCE pendant la RCPB
- Ventilation pendant la RCPB
- Choc pendant la RCPB

^c Annexe 3- Résultats de la modélisation pour les rythmes choquables

- Délai T0-arrivé du SMUR
- Délai T0-fin de réanimation
- Choc pendant la RCPS

Parmi les 12 variables, après plusieurs tentatives de modélisation, 9 ont été retenues et ont été incluses dans la création du score de propension:

- Année
- Age
- Sexe
- Présence de témoin
- Qualité du témoin
- Cause de l'AC
- MCE pendant la RCPB
- Choc pendant la RCPB
- Délai T0-arrivé du SMUR

Ces variables significativement associées à l'injection d'adrénaline sont entrées dans le modèle pour la création du score de propension pour les rythmes non choquables^d.

III.2 Analyses après appariement

III.2.1 Rythmes choquables

Les patients ont été appariés à partir du score de propension. Pour le groupe des rythmes choquables un caliper à 0,03 a été calculé et appliqué. Parmi les 540 paires de patients possibles (effectif du groupe n'ayant pas reçu d'adrénaline), 507 paires ont été créées. Aucune différence statistique n'est constatée sur les variables incluses dans l'analyse. Toutes les DAS sont inférieures à 20%. Sur les critères de jugement, on constate une tendance qui indiqueraient des taux de survie sur place (RACS), à l'admission à l'hôpital et à J30 meilleurs dans le groupe n'ayant pas reçu d'adrénaline (respectivement 72,4% vs. 69,0%, 70,8% vs. 66,7% et 60,7% vs. 25%). En terme de devenir neurologique, le taux de bons pronostics neurologiques est plus élevé dans le groupe qui n'a pas bénéficié de l'injection d'adrénaline (tableau 6).

^d Annexe 4- Résultats de la modélisation pour les rythmes non choquables

Tableau 5. Comparaison des AC appariés dont le rythme est choquable

Caractéristiques	Pas d'adrénaline N= 507	Adrénaline N= 507	DAS
Cas par année			
- 2011	0,8%	1,0%	
- 2012	14,4%	12,4%	
- 2013	20,5%	20,3%	
- 2014	23,3%	23,7%	
- 2015	20,9%	22,9%	
- 2016	18,7%	19,3%	
- 2017	1,4%	0,4%	
Âge (années)	63 (52 ; 77)	65 (55 ; 76)	0,154
Genre (hommes)	74,0%	75,1%	0,025
Présence de témoin	90,1%	89,5%	0,020
Qualité du témoin (famille)	41,0%	43,0%	0,041
Origine de l'arrêt cardiaque (cardiaque)	58,4%	58,6%	0,004
Réanimation non médicalisée (RCPB)			
- Massage cardiaque externe	93,7%	92,1%	0,062
- Ventilation	79,3%	76,7%	0,063
- Choc par un défibrillateur	33,7%	32,3%	0,030
Réanimation spécialisée (RCPS)			
- Délai : T0 -arrivée du SMUR	16 (11; 25)	18 (12 ; 24)	0,059
(minutes)*	29 (19 ; 44)	32 (23 ; 45)	0,068
- Délai : T0-fin de réanimation	42,4%	36,9%	0,030
(minutes)*			
- Choc par le SMUR			
Survie :			
- RACS	72,4%	69,0%	
- Statut à l'admission (vivant)	70,8%	66,7%	
- Statut vital à 30 jours (vivant)	60,7%	25,0%	
- Si vivant CPC 1-2	94,5	82,7%	

*médiane (Q1 ; Q3)

III.2.2 Rythmes non choquables

Les patients qui présentaient un rythme non choquable à l'arrivée du SMUR ont été appariés également. Une deuxième régression logistique a permis de calculer les scores de propension. Celle-ci a été faite à partir des covariables décrites dans le tableau 6. Le caliper choisi est de 1%. L'appariement sur le score de propension a permis de créer 10 772 paires de patients sur 13 089 paires possibles. Aucune différence significative n'est constatée sur les variables incluses dans l'analyse. Les DAS varient entre 0,5% et 21,1%. En terme de RACS, le taux est plus élevé lorsque de l'adrénaline est injectée (3,2% vs. 23,9%). La survie à l'admission à l'hôpital est également plus élevée lorsque le patient a bénéficié d'une injection d'adrénaline (16,0% vs. 2,7%). Sur le devenir du patient, à J30, on retrouve un taux plus élevé de patient vivant lorsque que le patient n'a pas bénéficié d'une injection d'adrénaline (1,2% vs. 0,9%). Le pronostic neurologique était également meilleur dans le groupe sans adrénaline (89,5% vs. 57,3%) (tableau 7).

Tableau 6. Comparaison des AC appariés dont le rythme est non choquable

Caractéristiques	Pas d'adrénaline N= 10 772	Adrénaline N= 10 772	DAS (%)
Cas par année			
- 2011	1,3%	1,3%	
- 2012	12,4%	10,5%	
- 2013	24,6%	20,6%	
- 2014	22,3%	20,6%	
- 2015	21,2%	23,0%	
- 2016	16,3%	21,6%	
- 2017	1,7%	2,4%	
Âge (années)*	79 (67 ; 86)	77 (67 ; 84)	0,211
Genre (hommes)	59,4%	58,8%	0,008
Présence de témoin	63,6%	61,9%	0,035
Qualité du témoin (famille)	64,7%	63,9%	0,106
Origine de l'arrêt cardiaque (cardiaque)	24,6%	25,4%	0,018
Réanimation non médicalisée (RCPB)			
- Massage cardiaque externe	96,0%	95,9%	0,005
- Choc par un défibrillateur	3,2%	3,6%	0,022

Réanimation spécialisée (RCPS)			
- Délai : T0 -arrivée du SMUR (minutes)*	21 (15; 29)	21 (15 ; 29)	0,087
Survie :			
- RACS	3,2%	23,9%	
- Statut à l'admission (vivant)	2,7%	16,0%	
- Statut vital à 30 jours (vivant)	1,2%	0,9%	
- Si vivant CPC 1-2	89,5%	57,3%	

*médiane (Q1 ; Q3)

IV Analyse des différences absolues standardisées

Tableau 7. Calculs et comparaison des DAS (en%) sur populations ajustées et non ajustées selon le rythme

Caractéristiques	Rythmes choquables		Rythmes non choquables	
	Non ajusté	ajusté	Non ajusté	Ajusté
Âge (années)	19,5%	15,4%	291,4%	21,1%
Genre (%hommes)	11,3%	2,5%	26,1%	0,8%
Présence de témoin	13,2%	2,0%	23,6%	3,5%
Qualité du témoin (%famille)	40,0%	4,1%	0,41%	10,6%
Origine de l'arrêt cardiaque (cardiaque)	20,2%	0,4%	17,8%	1,8%
Réanimation non médicalisée (RCPB)				
- Massage cardiaque	8,4%	6,2%	12,3%	0,5%
- externe	10,5%	6,3%	—	—
- Ventilation	7,3%	3,0%	18,4%	2,2%
- Choc par un défibrillateur				
Réanimation spécialisée (RCPS)				
- Délai : T0 -arrivée du SMUR	15,9%	5,9%	75,8%	8,7%
	327,0%	6,8%	—	—
- Délai : T0-fin de réanimation	17,1%	3,0%	—	—
- Choc par SMUR				

Pour les rythmes choquables, l'appariement a permis la diminution des différences absolues standardisées. Elles passent d'un intervalle minimum-maximum de 7,3% et 327% à un intervalle de 0,4% à 15,4%. Pour les rythmes non choquables, les différences ont également diminuées. Pour une seule variable (qualité du témoin) la DAS a augmenté. Elle passe de 0,41% à 10,6%. Pour toutes les autres variables, les DAS ont diminué, elles variaient entre 12,3% et 291,4%. Après appariement elles variaient entre 0,5 et 21,1% (tableau 8).

V Comparaison sur critères de jugement

V.1 Modèle ajusté sur l'adrénaline

Tableau 8. Analyse des groupes en terme de survie

	Odds Ratio (Intervalle de confiance à 95%)	
	Non ajusté	Ajusté
<u>Rythmes choquables</u>		
RACS	0,296 (0,242-0,364)	0,850 (0,649-1,115)
Admission à l'hôpital en vie	0,239 (0,195-0,292)	0,825 (0,632-1,076)
Survie à 30 jours	0,106 (0,087-0,130)	0,216 (0,165-0,282)
Pronostic neurologique	0,233 (0,141-0,386)	0,279 (0,143-0,545)
<u>Rythmes non choquables</u>		
RACS	12,454 (11,170-13,885)	9,648 (8,585-10,843)
Admission en vie	10,036 (8,910-11,305)	6,878 (6,054-7,813)
Survie à 30 jours	1,676 (1,372-2,048)	0,772 (0,591-1,009)
Pronostic neurologique	0,214 (0,119-0,386)	0,157 (0,078-0,317)

V.1.1 Rythmes non choquables

Les résultats de survie sur les groupes adrénaline versus non adrénaline sur les sous groupes de rythmes sont résumés dans le tableau 9. Pour le groupe de rythmes non choquables non apparié, l'utilisation d'adrénaline était significativement associée à moins de RACS, de survie à l'admission, de survie à 30 jours et de bons pronostics neurologiques.

Sur la population appariée, aucune différence significative n'est trouvée sur la RACS et l'admission en vie par rapport à l'utilisation d'adrénaline. Elle est associée à une survie à 30 jours plus faible (OR=0,216 (0,165-0,282)) et un pronostic neurologique plus défavorable (OR=0,279 (0,143-0,545)).

V.1.2 Rythmes choquables

Sur la population de victimes d'AC extrahospitaliers qui présentait un rythme choquable à l'arrivée du SMUR, tous les résultats de survie sont significatifs sur les groupes non appariés. L'utilisation d'adrénaline est associée à une meilleure survie à court et moyen termes (RACS, admission en vie, et survie à 30 jours). Elle est associée à un moins bon pronostic neurologique à 30 jours, il est environ 5 fois meilleur quand les patients ne reçoivent pas d'adrénaline.

Sur les populations appariées, l'adrénaline est associée à un taux de RACS près de 10 fois supérieur par rapport aux patients qui n'en ont pas reçue. Un taux de survie à l'admission à l'hôpital 7 fois supérieur est retrouvé chez les patients qui avaient bénéficié d'une injection d'adrénaline. A 30 jours, l'adrénaline est associée à une survie plus faible. Les patients qui n'avaient pas reçu d'adrénaline ont une survie 1,4 fois meilleure à 30 jours. En terme de devenir neurologique, les patients qui n'avaient pas reçu d'adrénaline avaient 6 fois plus de chances d'avoir un bon pronostic neurologique à 30 jours.

Discussion

- **Caractéristiques des populations**

La population utilisée pour cette étude est extraite du registre français de l'AC (RéAC). Au total nous avons étudié 46 425 AC parmi lesquels nous avons pu créer 10 772 paires de patients présentant un rythme non choquable et 507 paires de patients présentant un rythme choquable. Nous bénéficions donc d'échantillons de grandes tailles. La population est comparable avec les populations types de victimes d'AC en France. Les résultats globaux correspondent à ceux retrouvés dans la littérature (Tableau 1)(17, 49). Les caractéristiques correspondent également à celle d'une population européenne telle qu'elle est décrite par la fédération des registres européens, EuReCa (15). Les résultats de notre étude pourront donc être comparés à ceux obtenus à travers les études japonaises (72, 73).

- **Création de deux groupes d'étude**

La réanimation médicalisée pour les victimes d'un AC extrahospitalier est différente selon le rythme cardiaque enregistré à l'arrivée du SMUR. L'ILCOR recommande notamment de différencier la prise en charge par rapport à l'injection d'adrénaline(46). Pour les rythmes choquables, l'adrénaline est injectée après 3 chocs et pour les rythmes non choquables elle doit être injectée le plus rapidement possible(28). En plus de cette différence de prise en charge, il est connu que les rythmes non choquables sont plus graves et ont des niveaux de survie plus faibles que les rythmes choquables(87). C'est pour ces raisons que nous avons, comme Nakahara et al.(72), choisi de réaliser nos analyses en scindant les populations selon le rythme.

- **Approche quasi expérimentale et modèle de propension**

Nos premières analyses (sur populations non ajustées) montrent des résultats concernant l'utilisation d'adrénaline, en matière de survie et de devenir neurologique, délétères lorsque le rythme cardiaque est choquable. Concernant les rythmes cardiaques non choquables, l'utilisation d'adrénaline était bénéfique sur la survie, mais elle était délétère pour le devenir neurologique du patient. Ces résultats peuvent être mis en parallèle avec les résultats de Goto *et al.*(64), lorsque le rythme était choquable, le groupe qui n'avait pas reçu d'adrénaline avait des taux significativement meilleurs en tout point (survie et devenir neurologique). Dans cette même étude, concernant les rythmes non choquables, la seule

différence concerne le pronostic neurologique, quelque soit le rythme du patient aucun effet délétère de l'adrénaline n'est mis en évidence. Cependant, il est important de noter que les résultats de cette étude sont difficilement généralisables compte tenu du nombre de facteurs de confusion. On retrouve ce même constat dans notre étude. Nous retrouvons 7 variables confondantes lorsque le rythme était choquable et 11 lorsque le rythme était non choquable (tableau 3 et 4).

C'est pour limiter ces biais que nous avons utilisé une méthodologie introduite par Rosenbaum et Robin en 1983, le score de propension(88). Celui-ci nous permet de calculer la probabilité que l'individu a de recevoir un traitement conditionnellement au vecteur des covariables. Nous avons donc calculé pour chaque patient un score estimant sa probabilité de recevoir de l'adrénaline compte tenu de tous les biais de confusions identifiés. Nous avons ensuite apparié les patients ayant reçu de l'adrénaline avec ceux qui n'en n'ont pas reçu (1 cas pour 1 témoin). L'appariement s'est effectué grâce à la technique du « caliper ». Le caliper optimal défini par Austin *et al.*(84) a été respecté ($0,2 \times$ la déviation standard du score de propension). Il permet d'éliminer 99% du biais induit par les variables confondantes (89). Des groupes avec un grand nombre de patients ont pu être créés, pour les rythmes choquables 507 paires ont été trouvées sur les 540 possibles. Pour les rythmes non choquables nous avons réussi à créer 10 772 paires parmi les 13 089 possibles (tableaux 6 et 7). Ce grand nombre de patients augmente la solidité de notre étude. Ces chiffres, même plus faibles que ceux des études japonaises, restent très importants. De plus, une vérification de la pertinence de l'appariement par le calcul des différences absolues standardisées a été réalisée. Nous avons constaté que les différences absolues standardisées sur les populations non ajustées ont très fortement diminué lors du nouveau calcul sur populations ajustées (tableau 8). Les différences absolues standardisées sont, pour toutes les variables sauf une, sous le seuil de 20% défini par Rosenbaum et Robin (85).

Grâce à cette méthode, nous avons pu réaliser les comparaisons sur nos critères de jugement sur des populations comparables. Cette méthode permet de créer une approche quasi expérimentale en nous rapprochant au maximum des conditions d'une étude randomisée contrôlée (88). Par ailleurs, cette méthodologie a été utilisée dans les deux études japonaises évaluant l'impact de l'adrénaline sur des grandes populations. Ils avaient également constaté la présence de nombreux biais de confusion dans leurs

populations non ajustées. L'utilisation de cette technique nous permettra d'augmenter le niveau de comparabilité de notre étude par rapport à ces études japonaises (72, 73).

- **Adrénaline, survie et devenir neurologique**

Sur les populations ajustées (appariées), lorsque le rythme est choquable, nous remarquons un effet délétère de l'utilisation d'adrénaline sur le devenir du patient (survie à 30 jours et pronostic neurologique). Aucune différence n'est notée en termes de RACS et d'admission en vie à l'hôpital. Globalement, l'utilisation d'adrénaline n'est jamais bénéfique lorsque le rythme est choquable (tableau 9). L'absence de différence en terme de RACS sur les rythmes choquables est connue et nous la retrouvons dans la littérature (63).

Si nous comparons ces résultats sur les rythmes choquables avec les résultats de l'étude de Hagihara *et al.* (73) qui ne différencie pas les rythmes, nous constatons qu'ils obtiennent les mêmes résultats. Notre étude comme la leur obtient des effets délétères de l'utilisation de l'adrénaline en termes de survie à 30 jours et de pronostic neurologique. Ces constats sont en opposition avec ceux de Nakahara *et al.* (72) qui constate un bénéfice de l'utilisation d'adrénaline en terme de survie à 30 jours. Nakahara *et al.* ne note aucune différence significative concernant le pronostic neurologique (tableau 9). Les effets délétères à 30 jours s'expliquent à cause de l'augmentation de la consommation du muscle cardiaque en oxygène lorsque de l'adrénaline est injectée. Ceci entraîne des dysfonctions myocardiques post réanimation(90). De plus, des dommages sont causés à cause de la reperfusion trop brutale des organes (40).

Concernant les rythmes non choquables, dans notre étude on remarque un effet bénéfique de l'adrénaline en termes de RACS et d'admission en vie à l'hôpital. Aucune différence n'est à noter sur la survie à 30 jours, cependant, l'adrénaline aurait un effet délétère sur le devenir neurologique. Le taux de RACS supérieur lors d'une injection d'adrénaline s'explique par la vasoconstriction des vaisseaux causée par l'administration adrénaline. Cette vasoconstriction entraîne une élévation de la pression sanguine et une accélération des contractions du cœur (32).

Nos résultats sur les rythmes non choquables, en terme de RACS (meilleure RACS lorsque de l'adrénaline est injectée) sont similaires à ceux retrouvés dans l'étude de Hagihara *et al.* Nos résultats sont une fois de plus en opposition avec ceux de Nakahara *et al.* Effectivement lorsque nous ne mettions pas en évidence de différence significative sur la survie à 30 jours, ils trouvaient un effet bénéfique de l'utilisation d'adrénaline. De plus, lorsque nous constatons un moins bon pronostic neurologique (en accord avec l'étude d'Hagihara *et al.*), ils ne montraient pas de différence significative (tableau 9). Les

dommages en terme de pronostic neurologique sont expliqués par les ischémies cérébrales. Celles-ci peuvent créer des dommages irréversibles ne permettant pas la récupération totale des fonctions cérébrales. Dans le cas d'une injection d'adrénaline, ces effets sont majorés par le manque d'oxygène délivré au cerveau (56, 69).

Tableau 9. Comparaison de l'effet de l'utilisation de l'adrénaline sur les trois études qui utilisent un score de propension

	Rythmes choquables		Rythmes non choquables		Tous les rythmes
	Notre étude	Nakahara	Notre étude	Nakahara	Hagihara
RACS	NS		+		+
Admission en vie à l'hôpital	NS		+		
Survie à 30 jours	-	+	NS	+	-
Pronostic neurologique	-	NS	-	NS	-

NS : non significatif

+ : effet bénéfique de l'adrénaline

- : effet délétère de l'adrénaline

La comparaison des ces trois études de grande ampleur, qui utilisent des systèmes de prise en charge différents soulèvent encore une fois des interrogations. La nécessité d'une étude randomisée en double aveugle est indéniable pour pouvoir conclure sur l'effet bénéfique de l'adrénaline.

• **Explication des résultats**

D'après l'étude Brit *et al.*(56), le taux de RACS supérieur lors de l'injection d'adrénaline s'explique par l'augmentation de la perfusion coronaire. Ce sont les effets α -adrénergiques. Cette étude explique également les conséquences délétères de l'utilisation d'adrénaline en terme de pronostic neurologique par les effets β -adrénergiques qui entraînent une mauvaise oxygénation cérébrale. Cette étude donne des pistes d'explication aux résultats positifs en terme de survie à 30 jours de Nakahara *et al.* En effet, elle précise que lorsque le devenir du patient est meilleur quand il a bénéficié d'une injection d'adrénaline, c'est sans doute que l'injection a été faite plus rapidement.

L'étude de Ueta *et al.* (71) appuie cette hypothèse en montrant l'intérêt d'une injection rapide d'adrénaline sur le devenir du patient (vital et neurologique).

Le devenir du patient à 30 jours, moins bon en terme de survie et de pronostic neurologique, est expliqué par plusieurs études (90-93). Elles montrent toutes les effets délétères β -adrénergiques de l'adrénaline. Ceux-ci entraînent une augmentation de la consommation en oxygène par le myocarde qui a pour conséquences les dommages cardiaques et la baisse de la survie à 30 jours. Le cerveau souffre également du manque d'oxygène entraîné par la vasoconstriction des vaisseaux et de la reperfusion brutale(36). En effet, l'adrénaline augmente la pression sanguine pendant la réanimation (94, 95) cependant, une vasoconstriction excessive pourrait limiter la circulation sanguine jusqu'au cerveau et de ce fait l'apport en oxygène(35, 96).

- **Limites**

La première limite à cette étude concerne l'utilisation de données provenant d'un registre qui repose sur la participation volontaire des SAMU/SMUR. Nous n'avons pas le recueil de tous les AC survenus en France. Cependant, les centres participants sont répartis dans toute la France et permettent une vision globale de la pratique française, et surtout, les données de registre reflètent la pratique réelles des équipes SMUR : la « vraie vie » des interventions SMUR.

La deuxième limite de cette étude concerne l'utilisation de l'adrénaline. Elle n'a pas été délivrée au patient de manière randomisée. Pour être le plus proche possible d'une étude randomisée, nous avons eu recours à un appariement sur un score de propension. Cependant, pour réaliser une étude avec un niveau de preuves supérieur, il serait nécessaire de mettre en place une étude contrôlée et randomisée en double aveugle. En effet, sur une étude observationnelle, nous ne pouvons que partiellement contrôler et ajuster les biais. De plus, en utilisant une technique d'appariement, nous excluons des patients qui n'ont pas de score de propension égal (au caliper près) pour permettre la création d'une paire. Nous perdons donc des patients et de l'information associée

La troisième limite est que nous ne connaissons pas et ne prenons pas en compte dans cette étude les gestes qui ont été réalisés sur le patient une fois admis à l'hôpital. Les soins prodigués en intra-hospitalier peuvent être en lien avec le devenir du patient en termes de survie à 30 jours et/ou de pronostic neurologique. Cependant, les deux études japonaises, tout comme la notre, ne prennent pas en compte les soins dont bénéficient les patients en intrahospitalier. Donc ces études ont cette limite en commun.

Conclusion

Finalement, notre étude montre qu'en cas d'arrêt cardiaque extrahospitalier pour les rythmes non choquables, l'utilisation d'adrénaline apporte un bénéfice en termes de RACS et de survie à l'admission. Aucune différence n'est retrouvée 30 jours après l'AC sur la survie. Cependant les séquelles neurologiques sont plus importantes. Concernant les rythmes choquables, nous n'avons pas mis en évidence de différences en termes de RACS et de survie à l'admission à l'hôpital entre les patients qui ont bénéficié d'une injection d'adrénaline et ceux qui n'en ont pas eu. En revanche, à 30 jours la survie est plus faible chez les patients qui ont reçu de l'adrénaline et ils ont également un moins bon pronostic neurologique. En terme de pronostic neurologique, quelque soit le rythme, notre étude montre des effets délétères de l'utilisation de l'adrénaline.

Cette étude souligne encore une fois la nécessité de mettre en place des études randomisées et contrôlées sur l'adrénaline. Cependant, la mise en place de ce type d'étude est extrêmement difficile, en effet, les problématiques éthiques sont des freins. Il est très difficile de ne pas donner, volontairement, ce médicament encore considéré comme historique et une référence à un patient en AC. Ces problématiques éthiques se sont retrouvées notamment dans l'étude de Woodhouse *et al.*(47) qui testait l'adrénaline selon la dose et face à un placebo. Les patients plus « graves » étaient préférentiellement dans le groupe qui recevait de l'adrénaline ce qui a induit d'énormes biais à l'étude. Une étude randomisée, PARAMEDIC-2, est en cours en Angleterre, ils testent actuellement l'adrénaline face à un placebo. Mais les résultats ne seront pas publiés avant 2019 (97). De plus, la question n'est peut être seulement de savoir si l'adrénaline est bénéfique ou pas. Effectivement, nous savons que l'adrénaline permet d'augmenter les chances de survenue de RACS. Ces RACS sont indispensables pour pouvoir survivre à 30 jours quelque soit le devenir neurologique. Il s'agit peut être de se demander si l'adrénaline peut être injectée en plus faible dose. Les fortes doses ont été testées et leur effet délétère n'est plus à prouver.(48, 49, 98) Cependant des faibles doses n'ont pas été testées, du moins, pas sur l'homme (51, 99). Tout comme l'association de drogues, telle que la vasopressine et d'adrénaline qui n'a pas montré d'effet bénéfique (100, 101). D'autres associations telles que adrénaline et β -bloquants devraient sans doutes être investiguées.

Notre étude a permis de montrer un effet délétère de l'utilisation de l'adrénaline à la dose de 1 mg sur le devenir sur patient (survie à 30 jours et pronostic neurologique). Mais cette étude invite surtout à étudier la question de l'utilisation d'adrénaline en cas d'AC extrahospitalier plus finement.

Bibliographie

1. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Hypothermic arrest and potassium arrest: metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circulation Research*. 1975;36(4):481-9.
2. Dubien PY, Gueugniaud PY, Crova P, Desgardin JM, Petit P, Banssillon V. Déséquilibres acidobasique et métabolique des arrêts circulatoires extrahospitaliers analyse biologique de 11 cas. *Réanimation Urgences*. 1998;7(2):101-4.
3. Safar P, Behringer W, Böttiger BW, Sterz F. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Critical care medicine*. 2002;30(4):S140-S4.
4. Grace P. Ischaemia - reperfusion injury. *British Journal of Surgery*. 1994;81(5):637-47.
5. Levraut J, Giunti C, Grimaud D. Réponse cellulaire à l'acidose métabolique. *Réanimation Urgences*. 1999;8(6):451-9.
6. Hittinger L, Lopes ME. Arrêt Cardio-circulatoire.
7. Bossaert L, Arntz R, Ekström L, Monsieurs K, Steen P. European Resuscitation Council guidelines for the use of automated external defibrillators by EMS providers and first responders: A statement from the Early Defibrillation Task Force, with contributions from the Working Groups on Basic and Advanced Life Support, and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation. *Resuscitation*. 1998;37(2):91-4.
8. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 1976;294(21):1165-70.
9. Wah W, Wai KL, Pek PP, Ho AFW, Alsakaf O, Chia MYC, et al. Conversion to shockable rhythms during resuscitation and survival for out-of hospital cardiac arrest. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(2):206-13.
10. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010;3(1):63-81.
11. Gräsner J-T, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: What registries are revealing. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2013;27(3):293-306.
12. 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(11):1479-87.

13. Rea TD, Eisenberg MS, Sinibaldi G, White RD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Resuscitation*. 2004;63(1):17-24.
14. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 2005;67(1):75-80.
15. 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.
16. Nicolas G, Lecomte D, LARCAN M, VACHERON M, NORDMANN M, DE GENNES M-L, et al. La mort subite d'origine cardiaque. *Epidémiologie: Séance consacrée à «La mort subite d'origine cardiaque chez l'adulte»*. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. 1999;183(8):1573-80.
17. 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 Emergency Care*. 2014;18(4):511-9.
18. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010;81(11):1479-87.
19. Rea TD, Eisenberg MS, Becker LJ, Murray JA, Hearne T. Temporal trends in sudden cardiac arrest. *Circulation*. 2003;107(22):2780-5.
20. Gueugniaud P-Y, Bertrand C, Savary D, Hubert H. L'arrêt cardiaque en France: pourquoi un registre national? *La Presse Médicale*. 2011;40(6):634-8.
21. Theurey O, Larguier J, Dubien P, Gueugniaud P, Petit P. Réanimation cardio-pulmonaire et chaîne de survie: évaluation des résultats du système français. *Médecine d'urgence*. 1997;19(6):211-9.
22. Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO, Hallstrom AP. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model. *Annals of emergency medicine*. 1993;22(11):1652-8.
23. Umesh G, Magazine R. Agonal gasps of cardiac arrest victim can aid in confirming tracheal intubation using Umesh's intubation detector. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2013;51(3):133-4.
24. Langeron O, Gaillard R, Ecollan P. Conduite à tenir devant un arrêt cardiaque. *EMC - Médecine*. 2004;1(6):494-502.
25. Berg RA, Hemphill R, Abella BS, Aufderheide TP, Cave DM, Hazinski MF, et al. Part 5: Adult basic life support. *Circulation*. 2010;122(18 suppl 3):S685-S705.

26. Recommandations Formalisées d'Experts. Prise en charge de l'arrêt cardiaque. *Ann Fr Anesth Réanim.* 2007;26:1008-19.
27. Infinger AE, Vandeventer S, Studnek JR. Introduction of performance coaching during cardiopulmonary resuscitation improves compression depth and time to defibrillation in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014;85(12):1752-8.
28. 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. 2015.
29. Bylund DB. Alpha Adrenergic Receptor Agents☆. *Reference Module in Biomedical Sciences*: Elsevier; 2016.
30. Otto CW, Yakaitis RW. The role of epinephrine in CPR: A reappraisal. *Annals of Emergency Medicine.* 1984;13(9):840-3.
31. Barcroft H, Konzett H. On the actions of noradrenaline, adrenaline and isopropyl noradrenaline on the arterial blood pressure, heart rate and muscle blood flow in man. *The Journal of Physiology.* 1949;110(1-2):194-204.
32. Huang L, Sun S, Fang X, Tang W, Weil MH. Simultaneous blockade of $\alpha 1$ - and β -actions of epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Critical care medicine.* 2006;34(12):S483-S5.
33. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive care medicine.* 2004;30(11):2126-8.
34. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche J-D, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive care medicine.* 2013;39(11):1972-80.
35. Ristagno G, Sun S, Tang W, Castillo C, Weil MH. Effects of epinephrine and vasopressin on cerebral microcirculatory flows during and after cardiopulmonary resuscitation. *Critical care medicine.* 2007;35(9):2145-9.
36. Deakin CD, Yang J, Nguyen R, Zhu J, Brett SJ, Nolan JP, et al. Effects of epinephrine on cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation: A prospective cohort study. *Resuscitation.* 2016;109:138-44.
37. Baykal A, Kaynaroglu V, Demirpençe E, Kilinc K, Sayek I, Sanaç Y. Experimental study of the effect of adrenaline tolerance on intestinal ischaemia-reperfusion. *British journal of surgery.* 1998;85(7):947-50.
38. Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, Laurent I, Dabbane H, Hantala F, et al. Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation

of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score. *European heart journal*. 2006;27(23):2840-5.

39. Zandbergen EG, de Haan RJ, Reitsma JB, Hijdra A. Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive care medicine*. 2003;29(11):1911-5.

40. Lemiale V, Cariou A. Syndrome post-réanimation de l'arrêt cardiaque. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. 2009;13(1):19-24.

41. Safar P. Community-wide cardiopulmonary resuscitation. *Journal of the Iowa Medical Society*. 1964;54:629.

42. de Latorre F, Nolan J, Robertson C, Chamberlain D, Baskett P. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Adult Advanced Life Support: A statement from the Advanced Life Support Working Group¹ and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation Council. *Resuscitation*. 2001;48(3):211-21.

43. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005: Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2005;67, Supplement 1:S39-S86.

44. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010;81(10):1305-52.

45. Deakin CD, Morrison LJ, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2010;81(1, Supplement):e93-e174.

46. Soar J, Callaway CW, Aibiki M, Böttiger BW, Brooks SC, Deakin CD, et al. Part 4: Advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2015;95:e71-e120.

47. Woodhouse SP, Cox S, Boyd P, Case C, Weber M. High dose and standard dose adrenaline do not alter survival, compared with placebo, in cardiac arrest. *Resuscitation*. 1995;30.

48. Dieckmann RA, Vardis R. High-dose epinephrine in pediatric out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Pediatrics*. 1995;95.

49. Gueugniaud PY, Mols P, Goldstein P, Pham E, Dubien PY, Deweerdt C, et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac

- arrest outside the hospital. European Epinephrine Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(22):1595-601.
50. Nordseth T, Olasveengen TM, Kvaløy JT, Wik L, Steen PA, Skogvoll E. Dynamic effects of adrenaline (epinephrine) in out-of-hospital cardiac arrest with initial pulseless electrical activity (PEA). *Resuscitation*. 2012;83(8):946-52.
51. 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? *The American journal of emergency medicine*. 2010;28(3):284-90.
52. Hardig BM, Götberg M, Rundgren M, Götberg M, Zughaft D, Kopotic R, et al. Physiologic effect of repeated adrenaline (epinephrine) doses during cardiopulmonary resuscitation in the cath lab setting: a randomised porcine study. *Resuscitation*. 2016;101:77-83.
53. Machida M, Miura S-i, Matsuo K, Ishikura H, Saku K. Effect of intravenous adrenaline before arrival at the hospital in out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of Cardiology*. 2012;60(6):503-7.
54. 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. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016;34(12):2284-90.
55. 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. *Journal of intensive care*. 2015;3(1):29.
56. Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Epinephrine in Cardiac Arrest. *The Journal of Emergency Medicine*.
57. 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.
58. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, Lindner IM, Strohmenger H-U, Georgieff M, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation*. 1995;91(1):215-21.
59. Prengel AW, Lindner KH, Keller A. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke*. 1996;27(7):1241-8.
60. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Miller EA, Voelckel WG, Lingnau W. Repeated administration of vasopressin but not epinephrine maintains coronary perfusion pressure

after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation*. 1999;99(10):1379-84.

61. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Voelckel WG, Schocke MF, Hund W, et al. Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(2):527-33.

62. Berg RA, Otto CW, Kern KB, Sanders AB, Hilwig RW, Hansen KK, et al. High-dose epinephrine results in greater early mortality after resuscitation from prolonged cardiac arrest in pigs: a prospective, randomized study. *Critical care medicine*. 1994;22(2):282-90.

63. Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B, Axelsson A, Bang A, Holmberg S. Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference? *Resuscitation*. 1995;29.

64. 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.

65. Arntz H-R, Breckwoldt J. Cardiac resuscitation: Epinephrine to treat cardiac arrest—a double-edged sword. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(7):380-2.

66. Atiksawedparit P, Rattanasiri S, McEvoy M, Graham CA, Sittichanbuncha Y, Thakkestian A. Effects of prehospital adrenaline administration on out-of-hospital cardiac arrest outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2014;18(4):463.

67. Lin S, Callaway CW, Shah PS, Wagner JD, Beyene J, Ziegler CP, et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation*. 2014;85(6):732-40.

68. Perkins GD, Cottrell P, Gates S. Is adrenaline effective in out of hospital cardiac arrest? *BMJ*. 2014;348:g1763.

69. Loomba RS, Nijhawan K, Aggarwal S, Arora RR. Increased return of spontaneous circulation at the expense of neurologic outcomes: Is prehospital epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest really worth it? *Journal of critical care*. 2015;30(6):1376-81.

70. Fries M, Weil MH, Chang YT, Castillo C, Tang W. Microcirculation during cardiac arrest and resuscitation. *Crit Care Med*. 2006;34(12 Suppl):S454-7.

71. Ueta H, Tanaka H, Tanaka S, Sagisaka R, Takyu H. Quick epinephrine administration induces favorable neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med*. 2017.

72. 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 : British Medical Journal*. 2013;347.

73. 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(11):1161-8.

74. Plommet S. La réponse graduée dans la prise en charge des urgences pré-hospitalières et l'infirmier sapeur-pompier 2011.

75. Lewin MR, Hori S, Aikawa N. Emergency medical services in Japan: an opportunity for the rational development of pre-hospital care and research. *The Journal of emergency medicine*. 2005;28(2):237-41.

76. Adnet F, Lapostolle F. International EMS systems: France. *Resuscitation*. 2004;63(1):7-9.

77. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries.: A statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). *Resuscitation*. 2004;63(3):233-49.

78. 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.

79. Hasegawa K, Tsugawa Y, Camargo CA, Hiraide A, Brown DF. Regional variability in survival outcomes of out-of-hospital cardiac arrest: the All-Japan Utstein Registry. *Resuscitation*. 2013;84(8):1099-107.

80. Roger C, Palmier L, Louart B, Molinari N, Claret P-G, de la Coussaye J-E, et al. Neuron specific enolase and Glasgow motor score remain useful tools for assessing neurological

prognosis after out-of-hospital cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2015;34(4):231-7.

81. Joffe MM, Rosenbaum PR. Invited commentary: propensity scores. *American journal of epidemiology*. 1999;150(4):327-33.

82. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate behavioral research*. 2011;46(3):399-424.

83. Szklo M, Nieto F. Basic study designs in analytical epidemiology. Szklo M, Javier Nieto F *Epidemiology: beyond the basics* Gaithersburg: Aspen Publishers Inc. 2000:3-51.

84. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity - score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharmaceutical statistics*. 2011;10(2):150-61.

85. Rosenbaum PR, Rubin DB. Constructing a control group using multivariate matched sampling methods that incorporate the propensity score. *The American Statistician*. 1985;39(1):33-8.

86. Oussaïd E. Utilisation de modèles graphiques et du score de propension pour l'estimation de l'effet causal: application chez les patients atteints d'une hémorragie intracérébrale sous warfarine. 2015.

87. Meaney PA, Nadkarni VM, Kern KB, Indik JH, Halperin HR, Berg RA. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Critical care medicine*. 2010;38(1):101-8.

88. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983:41-55.

89. Cochran WG, Rubin DB. Controlling bias in observational studies: A review. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics, Series A*. 1973:417-46.

90. Attaran RR, Ewy GA. Epinephrine in resuscitation: curse or cure? *Future cardiology*. 2010;6(4):473-82.

91. 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(8):1106-13.

92. McDonald JL. Coronary perfusion pressure during CPR in human beings. *Annals of Emergency Medicine*. 1983;12(10):144.

93. Chase P, Kern K, Sanders A, EWY G, editors. THE EFFECT OF HIGH AND LOW-DOSE EPINEPHRINE ON MYOCARDIAL PERFUSION, CARDIAC-OUTPUT, AND END-TIDAL CARBON-DIOXIDE DURING PROLONGED CARDIOPULMONARY RESUSCITATION. *CLINICAL RESEARCH*; 1990: SLACK INC 6900 GROVE RD, THOROFARE, NJ 08086.

94. Pytte M, Kramer-Johansen J, Eilevstjønn J, Eriksen M, Strømme TA, Godang K, et al. Haemodynamic effects of adrenaline (epinephrine) depend on chest compression quality during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation*. 2006;71(3):369-78.
 95. Ristagno G, Tang W, Sun S, Weil MH. Cerebral cortical microvascular flow during and following cardiopulmonary resuscitation after short duration of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008;77(2):229-34.
 96. Ristagno G, Tang W, Huang L, Fymat A, Chang Y-T, Sun S, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Critical care medicine*. 2009;37(4):1408-15.
 97. Perkins GD, Quinn T, Deakin CD, Nolan JP, Lall R, Slowther A-M, et al. Pre-hospital assessment of the role of adrenaline: measuring the effectiveness of drug administration in cardiac arrest (PARAMEDIC-2): trial protocol. *Resuscitation*. 2016;108:75-81.
 98. Michael JR, Guerci AD, Koehler RC, Shi A, Tsitlik J, Chandra N, et al. Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Circulation*. 1984;69(4):822-35.
 99. Angelos MG, DeBehnke DJ. Epinephrine and high-flow reperfusion after cardiac arrest in a canine model. *Ann Emerg Med*. 1995;26.
 100. Gueugniaud P-Y, David J-S, Chanzy E, Hubert H, Dubien P-Y, Mauriau-court P, et al. Vasopressin and Epinephrine vs. Epinephrine Alone in Cardiopulmonary Resuscitation. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(1):21-30.
 101. Guyette FX, Guimond GE, Hostler D, Callaway CW. Vasopressin administered with epinephrine is associated with a return of a pulse in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004;63.
-

Table des matières

Sommaire	1
Table des tableaux.....	2
Table des figures	2
Remerciements	3
Introduction	4
I L'arrêt cardiaque.....	4
I.1 Physiologie	4
I.2 Les rythmes	4
I.3 Problématique de santé publique	6
I.4 Recommandations et chaîne de survie.....	7
I.4.1 La réanimation cardio-pulmonaire de base	8
I.4.1.1 Premier maillon : reconnaissance de l'AC et alerte immédiate	8
I.4.1.2 Deuxième maillon : le massage cardiaque.....	9
I.4.1.3 Troisième maillon : défibrillation précoce	9
I.4.2 Réanimation cardio-pulmonaire spécialisée	10
II L'adrénaline.....	12
II.1 Généralités	12
II.1.1 Mécanismes d'action	12
II.1.2 Conséquences sur le corps	12
II.2 La littérature scientifique.....	13
II.2.1 Evolution des recommandations	13
II.2.2 Posologie.....	14
II.2.3 Délai d'injection	15
II.2.4 Association de drogues	15
II.2.5 Pour quels rythmes ?.....	16
II.2.6 Bénéfices sur la survie	16
II.2.6.1 Point sur les revues systématiques et méta analyses.....	16
II.2.6.2 Études sur la survie.....	16
III Objectif de l'étude.....	18
Matériel et méthodes	19
I Récolte des données.....	19
I.1 Le système d'urgence français(76).....	19
I.2 Le registre national français des arrêts cardiaques : RéAC	19
I.2.1 Fonctionnement.....	19
I.2.2 Contrôle qualité des données	21
I.3 Population étudiée	22
I.3.1 Critères d'inclusions	22
I.3.2 Critères d'exclusions	22
II Variables sélectionnées	22
II.1 Variables de l'étude	22
II.2 Critères de jugement	23
III Analyses statistiques	23
III.1 Technique d'appariement	24
III.2 Validation du modèle	24
III.3 Comparaison sur les critères de jugement	25
IV Éthique	25
Résultats.....	26
I Caractéristiques générales.....	26
I.1 Flux d'inclusions	26
I.2 Caractéristiques de la population	27

II Analyse des groupes adrénaline/non adrénaline	28
II.1 Comparaison pour tous les rythmes sans appariement	28
II.2 Comparaison des groupes adrénaline/non adrénaline sans appariement, par rythme ..	30
II.2.1 Rythmes choquables	30
II.2.2 Rythmes non choquables	32
III Ajustement sur le score de propension	34
III.1 Modélisation.....	34
III.1.1 Rythmes choquables	34
III.1.2 Rythmes non choquables	34
III.2 Analyses après appariement	35
III.2.1 Rythmes choquables	35
III.2.2 Rythmes non choquables	37
IV Analyse des différences absolues standardisées	38
V Comparaison sur critères de jugement	39
V.1 Modèle ajusté sur l'adrénaline.....	39
V.1.1 Rythmes non choquables.....	39
V.1.2 Rythmes choquables.....	40
Discussion.....	41
Conclusion	46
Bibliographie.....	48
Table des matières	57
Glossaire	59
Table des annexes	60

Glossaire

Abréviations	Significations
AC	Arrêt cardiaque
AHA	American heart association
AJUR	All japan Utstein registry
ATP	Adénosine triphosphate
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 categories
DAS	Différence absolue standardisée
ECG	Électrocardiogramme
ERC	European resuscitation council
EuReCa	European registry on cardiac arrest
FV	Fibrillation ventriculaire
ILCOR	International liaison committee on resuscitation
MCE	Massage cardiaque externe
RACS	Reprise d'activité circulatoire spontanée
RCPB	Réanimation cardiopulmonaire de base
RCPS	Réanimation cardiopulmonaire spécialisé
RéAC	Registre électronique des arrêts cardiaques
RSP	Rythme sans pouls
SAMU	Service d'aide médicale urgente
SMUR	Service médical d'urgence et de réanimation
SP	Sapeur-pompier
TV	Tachycardie ventriculaire

Table des annexes

Annexe 1- Fiche d'intervention RéAC	1
Annexe 2- Fiche de suivi RéAC	4
Annexe 3. Résultats de la modélisation pour les rythmes choquables.....	5
Annexe 4. Résultats de la modélisation pour les rythmes non choquables.....	6

3.5 Défibrillation avant l'arrivée du SMUR

Présence DEA/DSA ☐ Oui ☐ Non

Par témoin / Grand Public	Par premier intervenant
Util. DEA/DSA ☐ Oui ☐ Non	Util. DEA/DSA ☐ Oui ☐ Non
Choc(s) délivrés ☐ Oui ☐ Non Nb choc(s)	Choc(s) délivrés ☐ Oui ☐ Non Nb choc(s)

Position des électrodes correcte ☐ Oui ☐ Non Formation témoin: ☐ Non ☐ <3H ☐ >3H Pb technique ☐ Oui ☐ Non

4. Prise en charge SMUR

Rythme initial : ☐ Asystole ☐ Rythme sans pouls ☐ Fibrillation Ventriculaire / TV sans pouls ☐ Activité spontanée

Réanimation SMUR ☐ Oui ☐ Non Gaspes ☐ Oui ☐ Non Rigidité cadavérique ☐ Oui ☐ Non

Observation clinique :

Personne à prévenir :

Nom : Prénom : N°Tel : | | | | | | | | | |

MCE ☐ Oui ☐ Non MCE automatique ☐ Oui ☐ Non RCP réalisée devant la famille ☐ Oui ☐ Non

Nombre de CEE : | | |

Type de chocs : ☐ Biphasique ☐ Monophasique

Energie du 1^{er} choc : ☐ <100 J ☐ 100-149 J ☐ 150-199 J ☐ 200-300 J ☐ >300 J

Energie du dernier choc : ☐ <100 J ☐ 100-149 J ☐ 150-199 J ☐ 200-300 J ☐ >300 J

4.1 Ventilation

☐ IOT+BAVU ☐ IOT+VAC (volume assisté contrôlé) ☐ ICO/Boussignac ☐ Masque ☐ Autre

Heure d'IOT : | | | h | | | min Intubation impossible ☐ Oui ☐ Non Inhalation ☐ Oui ☐ Non

Valeur maxi EtCO₂ pendant RCP : | | | mmHg

4.2 Injection / Perfusion

☐ IV Périphérique ☐ Intra-osseuse ☐ IV centrale ☐ Endotrachéale

Heure 1^{ère} injection d'adrénaline (SMUR) : | | | h | | | min

Nombre d'injections d'adrénaline : | |

Dose totale d'adrénaline : | | | mg OU | | | | | μ

Nombre d'injections d'amiodarone : | |

Dose totale d'amiodarone : | | | | mg

☐ Fibrinolytique, si oui lequel : dose : ☐ Aspirine ☐ Bicarbonates ☐ Atropine

☐ Autres : ☐ Protocole scientifique SMUR (recherche clinique) : si oui lequel :

Hypothermie induite ☐ Oui ☐ Non

Expansion volémique : ☐ Oui ☐ Non	Amines au PSE ☐ Oui ☐ Non	Transfusion PSL ☐ Oui ☐ Non
☐ Cristalloïdes, volume total : ml	☐ Adrénaline	PGR :
☐ Colloïdes, volume total : ml	☐ Noradrénaline	Hémocue : g/dL
	☐ Autre :	

4.3 Si hémorragie

☐ Packing ☐ Compression ☐ Garrot ☐ Hémostase chirurgicale ☐ Hémostase efficace

4.4 Abords du thorax

☐ Décompression ☐ Thoracostomie / Drainage unilatéral ☐ Thoracostomie / Drainage bilatéral

☐ Thoracotomie de sauvetage

4.5 RACS (pouls perçu > 1min) : ☐ Oui ☐ NonDextro : g/L ou mmol/LTempérature : °C

Avant le transport									
Heure hh : mm	:	:	:	:	:	:	:	:	:
FC (bpm)									
PAS/PAD (mmHg)	/	/	/	/	/	/	/	/	/
SPO2 (%)									
EtCO2 (mmHg)									
Paramètre libre									
Paramètre libre									

4.6 Décès : ☐ Oui ☐ Non☐ Certificat de décès☐ Information donnée à la famille☐ Obstacle médico-légalDirectives anticipées d'abstention de RCP : ☐ Oui ☐ Non**4.7 Etat neurologique avant transport**CGS Sédation ☐ Oui ☐ NonPupilles : symétriques ☐ Oui ☐ Nonréactives ☐ Oui ☐ Non**5. Transport**Patient transporté ☐ Oui ☐ NonSi oui, ☐ transport terrestre☐ transport aérien**5.1 Transport à cœur arrêté** (sous MCE) ☐ Oui ☐ Non☐ MCE manuel☐ MCE automatique**5.2 Etat hémodynamique** : Stable ☐ Oui ☐ NonRemplissage ☐ Oui ☐ NonTransfusion ☐ Oui ☐ Non

Pendant le transport									
Heure hh : mm	:	:	:	:	:	:	:	:	:
FC (bpm)									
PAS/PAD (mmHg)	/	/	/	/	/	/	/	/	/
SPO2 (%)									
EtCO2 (mmHg)									
Paramètre libre									
Paramètre libre									

6. Admission☐ RACS☐ Décédé☐ MCE manuel☐ MCE AutomatiqueAmines au PSE ☐ Oui ☐ NonEtat neurologique : CGS Sédation ☐ Oui ☐ NonPupilles : symétriques ☐ Oui ☐ Nonréactives ☐ Oui ☐ Non**6.1 Paramètres à l'arrivée**PAS/PAD / mmHg **OU** ☐ Non prenableEtCO2 mmHg SpO2 %Température °CHb g/dLDextro g/L ou mmol/L**6.2 Prise en charge immédiate (si traumatique ou chirurgical)**☐ Ponction/ Exsufflation☐ Embolisation☐ Thoracostomie / Drainage☐ Chirurgie hémostase☐ Thoracotomie☐ Autre :

CENTRE RECEVEUR :

NOM DU SERVICE RECEVEUR :

MEDECIN RECEVEUR :

Heure d'arrivée dans le service receveur : h min☐ SAUV (salle d'accueil des urgences vitales)☐ Bloc☐ Radiologie☐ Réa Cardio☐ Réa Autre☐USIC☐ SSPI/SC (salle de soins post-interventionnelle / soins continus)☐ Coronarographie☐ ECMO☐ Filière DDACSite officiel : <http://www.registreac.org> – commande de formulaires : contact@registreac.org

Annexe 3. Résultats de la modélisation pour les rythmes choquables

	Significativité	Exp(B)
Années	0,001	
- Année 1		1,065
- Année 2		0,370
- Année 3		0,468
- Année 4		0,441
- Année 5		0,886
- Année 6		0,894
Âge	0,105	0,994
Sexe	0,027	1,301
Présence de témoin	0,098	1,321
Qualité du témoin	$<10^{-3}$	0,477
Cause de l'AC	$<10^{-3}$	1,692
MCE pendant la RCPB	0,200	0,740
Ventilation pendant la RCPS	0,068	0,767
Choc pendant la RCPB	0,935	0,989
Délai T0-arrivée su SMUR	$<10^{-3}$	0,927
Délai T0- RACS/Décès	$<10^{-3}$	1,067
Choc par le SMUR	$<10^{-3}$	0,524
Constante	0,001	6,047

Annexe 4. Résultats de la modélisation pour les rythmes non choquables

	Significativité	Exp(B)
Années	$<10^{-3}$	
- Année 1		1,411
- Année 2		1,339
- Année 3		1,261
- Année 4		1,299
- Année 5		1,175
- Année 6		1,026
Âge	$<10^{-3}$	0,944
Sexe	$<10^{-3}$	1,281
Présence de témoin	$<10^{-3}$	0,529
Qualité du témoin	0,003	1,075
Cause de l'AC	$<10^{-3}$	0,593
MCE pendant la RCPB	$<10^{-3}$	1,787
Choc pendant la RCPB	$<10^{-3}$	0,523
Délai T0-arrivée su SMUR	$<10^{-3}$	0,979
Constante	$<10^{-3}$	493,976

Évaluation de l'impact de l'utilisation de l'adrénaline lors de la prise en charge des arrêts cardiaques extrahospitaliers : une approche *quasi*-expérimentale par modèle de propension.

Introduction : Les recommandations internationales en matière de prise en charge des arrêts **cardiaques** (AC) extrahospitaliers encadrent notamment l'utilisation **d'adrénaline**. Elle doit être injectée par bolus de 1 mg dès que possible pour les rythmes non choquables et au bout de trois chocs pour les rythmes choquables. Une injection est faite entre chaque cycle de réanimation par le SMUR. Malgré ce consensus, des questions subsistent autour de l'utilisation de cette drogue phare et notamment celle de son bénéfice pour le patient. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de l'utilisation d'**adrénaline** en termes de survie et de devenir neurologique pour les victimes.

Matériel et méthodes : Notre étude utilise les données du **registre** français de l'AC (RéAC) entre le 1/07/2011 et le 05/02/2017. Nous utilisons une approche *quasi*-expérimentale grâce à un appariement sur un **score de propension** modélisant l'utilisation d'**adrénaline**. Les analyses sont séparées selon les rythmes choquables et non choquables.

Résultats : Nous avons créé des paires de patients, l'un avait reçu de l'**adrénaline** pendant sa prise en charge, l'autre non (507 pour les rythmes choquables et 10772 pour les rythmes non choquables). Pour les rythmes choquables, l'utilisation d'**adrénaline** était associée à moins de survie à 30 jours et à un moins bon pronostic neurologique (respectivement OR=0,216 et OR=0,279). Quand le rythme était non choquable, l'utilisation d'adrénaline était associée à des plus hauts taux de reprise d'activité circulatoire spontanée et d'admission en vie à l'hôpital. Cependant aucune différence n'était retrouvée sur la survie à 30 jours et le pronostic neurologique était moins bon (OR=0,157).

Discussion : Notre étude ne montre pas de bénéfice à 30 jours sur la survie et sur le devenir neurologique du patient quant à l'utilisation d'**adrénaline** en pré-hospitalier.

Conclusion : Ces résultats montrent une fois de plus la nécessité d'investiguer d'avantages la problématique de la méthode d'utilisation de l'adrénaline par exemple en testant une faible dose ou une association avec un β -bloquant.

Mots clefs : arrêt cardiaque – adrénaline – score de propension – registre

The use of epinephrine within out of hospital cardiac arrest care: a *quasi*-experimental approach with propensity match method

Introduction: International guidelines for out-of-hospital **cardiac arrest** (OHCA) care include the use of **epinephrine**. It must be injected per 1 mg immediately for non-shockable rhythms and after 3 unsuccessful shocks for shockable rhythms. An injection must be done after every resuscitation cycle. Despite this consensus, questions still remain especially concerning epinephrine benefits. The aim of the study is to assess the use of epinephrine impact in terms of survival and neurological outcome for victims.

Material and methods: Data were extracted from the French national cardiac arrest **registry** (RéAC) between 01/07/2011 and 05/02/2017. We used a *quasi*-experimental approach on a **propensity score** match model. Analyses are separated according to the patient initial rhythm.

Results: We created pairs of patients (one benefited from an **epinephrine** injection, the other did not). When the patient initial rhythm was shockable, 507 pairs were created. When the rhythm was not shockable, 10772 pairs were created. For shockable rhythm, the use of **epinephrine** was associated with less 30 days survival and a poorer neurological outcome (respectively OR=0.216 and OR=0.279). When the rhythm was non-shockable, the use of epinephrine was associated with higher rates of return of spontaneous circulation and admission alive to the hospital. However, no difference was found for the 30 days survival. The neurological outcome was worse (OR=0.157).

Discussion: Our study does not show any benefit of the use of **epinephrine** in term of 30 days survival.

Conclusion: These results highlight the need to learn more about the use of epinephrine issue. The question of a low dose or an association with a β -blocker shall be investigated.

Key words: cardiac arrest – epinephrine – propensity score – registry