UNIVERSITE DE NANTES

———————

FACULTE DE MEDECINE

———————

Année : 2018 N° 2018.143

T H E S E

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES DE MEDECINE GENERALE)

par

Quentin BOURRY
né le 12 Juin 1989 à Saint-Malo

———————

Présentée et soutenue publiquement le 15 Octobre 2018

———————

La thrombolyse pendant la réanimation d'un arrêt cardiaque extra hospitalier augmente la survie en cas d'embolie pulmonaire : analyse de la base RéAC

———————

Président : Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur François JAVAUDIN

Remerciements

A Monsieur le Docteur François JAVAUDIN, pour ta disponibilité et ta motivation. Je te remercie de m'avoir proposé ce travail et encadré sur cette thèse.

A Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE, pour me faire l'honneur de présider ce jury.

A Monsieur le Docteur Emmanuel MONTASSIER, pour me faire l'honneur de juger mon travail de thèse.

A Monsieur le Professeur Antoine ROQUILLY, pour me faire l'honneur de juger mon travail de thèse.

A Monsieur le Dr Brice LECLERE, d'avoir réalisé la partie statistique de cette thèse.

A Françoise, merci pour ta relecture.

A tous mes maîtres de stages successifs pour leur formation et leur disponibilité.

A tous mes amis d'enfance, mes amis de l'université et ceux que j'oublie.

Enfin et surtout,

A mes Parents pour leur soutien.

A Clémence,

A toute ma famille…

Sommaire

Remerciements 2

Sommaire 3

Liste des Figures, Tableaux et Annexes 5

Liste des Abréviations : 6

Introduction 7

1. **Epidémiologie :** 7
2. **Diagnostic étiologique au cours d'un Arrêt Cardio-respiratoire causé par une Embolie pulmonaire :** 7
3. **Efficacité de la thrombolyse dans l'Embolie pulmonaire** 8
4. **Utilisation de la thrombolyse per réanimation cardio-pulmonaire (RCP) dans la prise en charge de l'arrêt cardio-respiratoire (ACR) causé par une embolie pulmonaire (EP) :** 9
5. **Objectifs** 9

Matériel et Méthodes 10

1. **Population étudiée :** 10
   - 1.1. RéAC (Registre électronique des arrêts cardiaques) : 10
   - 1.2. Critères d'inclusion 10
   - 1.3. Critères de non inclusion 10
   - 1.4. Constitution des groupes 11
2. **Recueil des données :** 11
3. **Objectifs :** 11
4. **Ethiques :** 11
5. **Statistiques :** 12

Résultats 13

1. **Population étudiée :** 13
2. **Caractéristiques de la population (sans ajustement) :** 15
3. **Résultats ajustés :** 18

3.1. Ajustement de la population :.....18
3.2. Analyse de survie : 19
3.3. Analyses secondaires :.....19
Discussion :.....20
1. L'utilisation d'un score de propension : 20
2. Comparaison aux données de la littérature : 21
2.1. Prévalence : 21
2.2. Survie : 22
3. Les Risques de la thrombolyse : 24
4. Limites de l'étude : 25
5. Perspectives : 26
Conclusion : 28
Références Bibliographiques.....29
Annexes 35

Liste des Figures, Tableaux et Annexes

Figure 1 : Diagramme de Flux 14

Figure 2 Différences Moyennes Standardisées 18

Figure 3 Courbe de Survie selon Kaplan-Meier Ajustées 19

Tableau 1 Caractéristiques de la population 16

Annexe 1 Fiche de recueil d'intervention RéAC 35

Annexe 2 Fiche de suivi RéAC à J30 38

Liste des Abréviations :

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire

AHA : American Heart Association

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

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CPC : Cerebral Performance Categories

DDAC : Donneurs Décédés après Arrêt Cardiaque

ERC : European Resuscitation Council

ESC : European Society of Cardiology

ERC :Européen Resuscitation Council

EP : Embolie Pulmonaire

FV : Fibrillation Ventriculaire

IC : Intervalle de Confiance

IPTW : Inverse Probability of Treatment and Weighting

RACS : Reprise d'une Activité Circulatoire Spontanée

RCP : Réanimation Cardio-Pulmonaire

RéAC : Registre électronique des Arrêts Cardiaques

RSP : Rythme sans pouls

SAMU : Service d'Aide Médicale d'Urgence

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

TV : Tachycardie Ventriculaire

Introduction

1. Epidémiologie :

L'arrêt cardiaque représente un enjeu de santé publique de par sa fréquence et son pronostic. Il serait responsable de 275 000 décès par an en Europe(1) dont minimum 40 000 en France(2), toutes causes confondues. L'incidence annuelle est estimée à 61,5 pour 100 000 habitants (3). Malgré l'amélioration de la prise en charge, le taux de survie à trente jours de l'arrêt se situe entre 3 et 10% selon les études (1)(2)(3)(4).

L'embolie pulmonaire (EP) massive est une cause potentiellement réversible des arrêts cardio-respiratoires (ACR). Elle serait responsable d'environ 2% à 13% des ACR extra hospitaliers (5)(6)(7)(8)(9). Seulement 4,2% des patients avec une embolie pulmonaire présenteront une instabilité hémodynamique ou un ACR, dans ces cas la mortalité atteint 65% (10)(11).

2. Diagnostic étiologique au cours d'un Arrêt Cardio-respiratoire causé par une Embolie pulmonaire :

Déterminer l'étiologie d'un ACR au cours d'une réanimation peut s'avérer périlleux. Une étude de concordance diagnostique (12) qui compare le diagnostic présumé du médecin en extra hospitalier et le diagnostic établi à l'hôpital montrait une concordance dans 74% des cas, laissant place à des erreurs de prise en charge. Le diagnostic d'EP au cours d'un ACR extra hospitalier (n =21/211) présentait une sensibilité faible de 43% et une spécificité élevée de 94%.

Plusieurs études ont essayé d'identifier des facteurs de présomption d'embolie pulmonaire. Les patients qui présentent un ACR avec une activité électrique ou rythme sans pouls (RSP) ont une prévalence plus élevée d'embolie pulmonaire que les patients présentant un autre rythme électrique telle que la fibrillation ventriculaire ou l'asystolie (13). Une équipe de recherche avait identifié une règle de décision clinique associant une triade(détresse respiratoire + altération de la conscience + état de choc) prédictif d'embolie pulmonaire mais les résultats montraient que 54% des patients répondant à cette triade avaient réellement une embolie pulmonaire(14)(15).

L'échographie est une modalité d'imagerie diagnostique réalisable à la disposition des praticiens au cours d'un ACR. Une étude a montré que la dilatation ventriculaire droite (VD), en l'absence de distension du ventricule gauche, visualisée par échocardiographie est en faveur d'une embolie pulmonaire(13). L'utilisation de l'échographie au cours d'un ACR est encouragée par les sociétés savantes. En effet, les recommandations Américaines (American Heart Association, AHA) suggèrent l'utilisation de l'échographie à visée diagnostic et pronostic(16)(17). Les recommandations européennes n'évoquent que brièvement la place de l'échographie en notant que cette dernière permet d'identifier les causes réversibles d'ACR et notamment l'embolie pulmonaire(18). Cependant, dans ce contexte d'ACR, l'échographie est à interpréter avec précaution. Une équipe de recherche a mis en évidence, dans un modèle d'arrêt cardiaque porcin, que la dilatation importante du VD n'est pas totalement spécifique d'une embolie pulmonaire. Cette dilatation existait, certes dans une proportion moindre, lorsque la cause de l'arrêt était due à une hypoxie ou à une arythmie primaire remettant en question l'association unilatérale de cette dilatation du VD à l'échographie et embolie pulmonaire lors de la réanimation cardio-pulmonaire (19).

3. Efficacité de la thrombolyse dans l'Embolie pulmonaire

Le traitement thrombolytique existe depuis les années 1940 avec la mise en évidence de la streptokinase mais c'est dans les années 1990 avec le développement de thrombolytiques de deuxième, puis de troisième génération (tenecteplase, rétéplase et alteplase) que son utilisation connaît un progrès (20). Les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) préconisent le recours à la thérapie thrombolytique dans le cadre des embolies pulmonaires à haut risque, en association à l'héparine non fractionnée (21). Les recommandations de l'AHA proposent d'utiliser la thrombolyse de manière « raisonnable » chez les patients avec une embolie pulmonaire massive et un risque hémorragique acceptable (22). Selon une méta-analyse comparant la thrombolyse à l'héparine pour le traitement initial de l'embolie pulmonaire, le traitement thrombolytique était associé à une réduction significative de décès (9% vs 19% (23). Ces recommandations sont issues de nombreuses études ayant montré le bénéfice de la thrombolyse sur l'état hémodynamique des patients présentant une embolie pulmonaire (24)(25)(26). Cependant l'utilisation d'un traitement thrombolytique majore de manière significative le risque d'hémorragies sévères (24).

4. Utilisation de la thrombolyse per réanimation cardio-pulmonaire (RCP) dans la prise en charge de l'arrêt cardio-respiratoire (ACR) causé par une embolie pulmonaire (EP) :

Dans un essai prospectif contrôlé randomisé, aucun avantage sur la survie n'a pu être démontré pour la thrombolyse chez les patients en ACR de causes cardiaques présumées (27). Cela vient conforté un autre essai contrôlé qui évaluait l'impact de la thrombolyse sur la survie chez des patients en ACR avec un rythme sans pouls (28). D'autres études présentent des résultats encourageant pour l'utilisation de la thrombolyse. Une équipe a montré une forte association entre la thrombolyse et la baisse de la mortalité chez des patients en ACR après une RCP infructueuse(29). Le traitement thrombolytique a également montré son efficacité sur la reprise d'activité circulatoire spontanée (RACS) (30)(31)(32)(33). Des études observationnelles et rétrospectives ont montré que l'administration d'un traitement thrombolytique est potentiellement efficace, bien toléré et facile à mettre en œuvre au cours d'un ACR compliquant une EP (8)(34). La thrombolyse malgré la RCP n'augmente pas le risque d'hémorragie qu'il soit majeur ou mineur (33). Malgré l'absence de consensus sur le sujet, les directives de l'European Resuscitation Council (ERC) et de l'AHA recommandent de réaliser une thrombolyse durant la RCP si la cause suspectée de l'arrêt est une EP(18)(16).

5. Objectifs

Actuellement, aucune étude n'a démontré un effet positif sur la survie de la thrombolyse en per RCP pour un ACR causée par une EP.

L'objectif de notre étude est de comparer la survie à 30 jours des patients ayant présenté un ACR extra hospitalier compliquant une EP et ayant bénéficié d'une thrombolyse per RCP versus l'absence de thrombolyse.

Matériel et Méthodes

1. Population étudiée :

Cette étude rétrospective, observationnelle, nationale et multicentrique a été menée grâce aux données extraites du registre électronique des arrêts cardiaques (RéAC)(35)(36).

1.1. RéAC (Registre électronique des arrêts cardiaques) :

Il s'agit d'un système de recueil de données sécurisées concernant les arrêts cardiaques. Créé en 2011, il est déployé à l'échelle nationale en 2012. Le registre inclut de manière prospective tous les patients présentant un arrêt cardiaque extra hospitalier, quel que soit l'âge, le sexe ou l'étiologie de l'arrêt dès lors qu'un déclenchement SMUR a lieu. Le recueil est effectué par l'équipe d'intervention sur une fiche spécifique puis un recueil complémentaire est rempli par l'investigateur référent de chaque centre à trente jours de l'arrêt lorsque le patient a été admis à l'hôpital. Les données sont collectées conformément au style Utstein (recommandation internationale pour la déclaration uniforme des données provenant d'un arrêt cardiaque)(37). L'objectif principal est d'évaluer les conditions de prise en charge des victimes d'arrêts cardiaques afin d'améliorer les chances de survie des patients.

Depuis la création du registre, plus de 94 000 arrêts cardiaques sont actuellement recensés avec l'aide de 94 SAMU et 286 SMUR du territoire français qui y contribue volontairement, soit plus de 90% des centres en France.

1.2. Critères d'inclusion

Tous les patients adultes (âge ≥ 18 ans) victimes d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR) extra hospitalier, entre juillet 2011 et mars 2018 dont les données étaient enregistrées dans la base de données du RéAC étaient éligibles. Les inclusions ont concerné les patients admis vivants à l'hôpital, après un ACR dont la cause était une embolie pulmonaire qui a été confirmée à l'hôpital (angioscanner ou échocardiographie).

1.3. Critères de non inclusion

Les patients présentant au moins l'un de critères suivants ont été exclus de l'analyse :

- Patients ayant présenté une reprise d'activité circulatoire spontanée (RACS) avant l'arrivée du SMUR
- Patients présentant un rythme cardiaque inconnu à l'arrivée du SMUR (ie statut du RACS inconnu)

1.4. Constitution des groupes

Les patients ont été séparés en deux groupes. Un groupe de patients ayant reçu une thrombolyse per réanimation cardio-pulmonaire (RCP) et un groupe n'ayant pas reçu de thrombolyse au cours de la RCP.

2. Recueil des données :

Pour chaque ACR, les données ont été recueillies au sein de la base de données du registre électronique des arrêts cardiaques à l'aide d'une fiche de recueil standardisée, créée à partir des recommandations internationales pour la documentation de l'ACR extra hospitalier selon le style Utstein.

3. Objectifs :

L'objectif principal de l'étude était de comparer la survie au 30^{e}jour des patients présentant un arrêt cardiaque causé par une embolie pulmonaire selon la thérapeutique per réanimation cardio pulmonaire, thrombolyse ou absence de thrombolyse.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer le risque relatif et la différence de risque de décès à 30 jours d'hospitalisation.

4. Ethiques :

Le Registre électronique des Arrêts Cardiaques a été approuvé par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL, autorisation n° 910946). Le RéAC est agrémenté par la CNIL comme registre sans nécessité de consentement éclairé du patient.

5. Statistiques :

Les variables quantitatives sont présentées par leur médiane, 1er quartile et 3ème quartile (Q1-Q3). Les variables qualitatives sont résumées par le nombre de patients et le pourcentage. Des tests de chi-deux de Pearson et de Mann-Whitney ont été utilisés en formulation bilatérale pour comparer les groupes quand cela était approprié. Un *p* inférieur à 0,05 était considéré comme significatif.

Pour rendre comparable les 2 groupes (thrombolyse et absence de thrombolyse) une pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (score de propension) a été réalisée en deux temps : par une estimation d'un score de propension au traitement (thrombolyse) via un modèle logistique, puis par une estimation pondérée de l'effet du traitement sur la survie à 30 jours. La population d'étude étant réduite, ce procédé conservateur a été préféré à l'appariement par score de propension. La taille réduite de l'échantillon nous a également forcés à choisir avec soin les variables à inclure pour le calcul du score de propension. En effet, l'inclusion de variables non ou faiblement corrélées à l'outcome (ici le décès) augmentent la variance de l'estimation de l'effet en réduisant peu ou pas les biais (38). Les variables incluses pour le score de propension se limitaient donc aux variables liées à l'outcome, et liées ou non à l'exposition.

Le critère de jugement principal était la survie à 30 jours au cours de l'hospitalisation. Les survies dans chaque groupe ont été estimées par l'estimateur de Kaplan-Meier, ajusté par la pondération calculée à l'aide du score de propension. La significativité des différences de survie entre les deux groupes a été mesurée à l'aide du test du log-rank adapté à ces estimateurs.

Les critères de jugement secondaire étaient le risque relatif et la différence de risque de décès à 30 jours en hospitalisation. Leur calcul a nécessité l'utilisation d'un modèle structurel marginal (structural marginal model) utilisant une loi binomiale et une fonction de lien logit pour le risque relatif et identifié pour la différence de risque. Ces mesures d'associations sont présentées avec leurs intervalles de confiance robustes à 95 %.

Les analyses ont été réalisées à l'aide de R, version 3.5.1 et ont nécessité les bibliothèques suivantes : IPWsurvival(39) pour l'analyse de survie, sandwich (40)(41) pour les variances robustes des différences de risques et rapports de risques.

Résultats

1. Population étudiée :

Entre juillet 2011 et mars 2018, 85 519 ACR extra-hospitaliers ont été enregistrés dans le registre RéAC. 71 265 patients sont soit décédés sur place ou pendant le transport, soit transportés pour prélèvement d'organes sur donneurs décédés après arrêt cardiaque (DDAC), soit n'avaient pas 18 ans ou leur âge n'était pas connu. 14 253 ont été admis vivants à l'hôpital et pour 328 (2,3%) d'entre eux l'étiologie retenue de l'ACR était l'embolie pulmonaire. Parmi eux, 69 ont présenté des RACS avant l'arrivée du SMUR, 13 avaient un rythme cardiaque inconnu. Ainsi 246 patients ont été inclus, permettant de déterminer deux groupes. Un groupe avec 58 patients ayant bénéficié d'une thrombolyse per RCP et un groupe avec 188 patients n'ayant pas reçu de thrombolyse per RCP. (Figure 1)

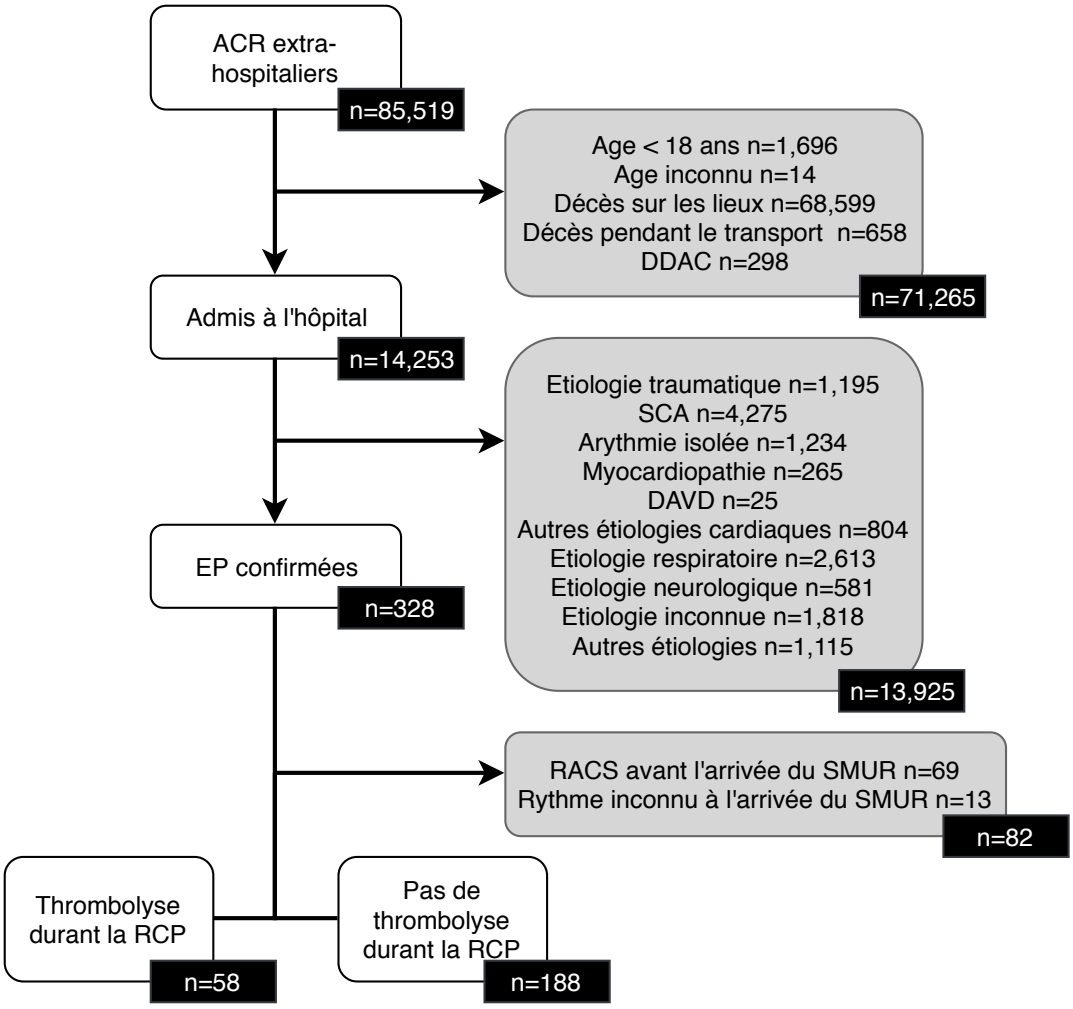

Figure 1 : Diagramme de Flux

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire

DDAC : Donneur Décédé après Arrêt Cardiaque

SCA : Syndrome Coronarien Aigue

DAVD : Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit

RACS : Reprise d'Activité Circulatoire Spontanée

EP : Embolie Pulmonaire

RCP : Réanimation Cardio Pulmonaire

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

2. Caractéristiques de la population (sans ajustement) :

L'âge médian était de 62 (48-73) ans. Le rythme cardiaque à la prise en charge était un rythme non choquable dans 99% des cas, 5% (n = 3) du groupe thrombolyse contre 0% du groupe absence de thrombolyse (p=0,01) présentaient une fibrillation ventriculaire (FV) ou une tachycardie ventriculaire (TV). L'ACR s'est produit dans 86% des cas en présence d'un témoin qui était un secouriste professionnel (Sapeurs pompiers ou équipe du SMUR) dans 30% des cas. La durée du Low Flow (temps depuis le début de la RCP jusqu'au RACS) était de 35 (21-66) minutes dans le groupe thrombolyse contre 24 (15-36) minutes dans l'autre groupe (p<0,001). Les sujets du groupe thrombolyse recevait une dose cumulée d'adrénaline au cours de la RCP plus importante (médiane à 8 contre 5 mg ; p<0,001). 64% des patients du groupe thrombolyse ont reçu un remplissage vasculaire > 500ml contre 41% des patients de l'autre groupe. La survie au 30ème jour était de 16% (n = 9/58) dans le groupe thrombolyse contre 6% (n=12/188) dans l'autre groupe (p=0,055 ; test exact de Fisher). La survie globale sur 30 jours était supérieure dans le groupe thrombolyse (p=0,045 ; test du log-rank). Les caractéristiques de la population sont rassemblées dans le Tableau 1.

Tableau 1 Caractéristiques de la population

	Total (n=246)	Thrombolyse (n=58)	Absence de thrombolyse (n=188)	p-value
Age (années ; médiane, IQ)	62 (48-73)	60,5 (45,5-69)	62,5 (50-73)	0,33
Sexe masculin (n, %)	117 (48%)	30 (52%)	87 (46%)	0,47
Lieu (n, %)				0,42
Domicile / lieu privé	169 (69%)	36 (62%)	133 (71%)	
Lieu public	47 (19%)	14 (24%)	33 (17%)	
Établissement de santé	16 (6%)	3 (5%)	13 (7%)	
Autres	14 (6%)	5 (9%)	9 (5%)	
Antécédents connus (n, %)				
Cardio-vasculaires	89 (36%)	21 (36%)	68 (36%)	>0,99
Respiratoires	33 (13%)	4 (7%)	29 (15%)	0,09
Diabète	33 (13%)	7 (12%)	26 (14%)	0,73
Cancer	20 (8%)	4 (7%)	16 (9%)	>0,99
ACR devant témoin (n, %)	212 (86%)	49 (84%)	163 (87%)	0,67
Témoin = SP ou SMUR	75 (30%)	24 (41%)	51 (27%)	**0,04**
RCP par témoins (n, %)	157 (64%)	35 (60%)	122 (65%)	0,63
RCP immédiate par témoins (n, %)	149 (61%)	35 (60%)	114 (61%)	0,97
No flow estimé > 5 minutes (n, %)	68 (28%)	14 (24%)	54 (29%)	0,47
No flow inconnu (n, %)	2 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	>0,99
Délais arrivés SMUR (min ; médiane IQ)	20 (13-31)	19,5 (14-33)	20 (13-31)	0,98
Rythme initial (n, %)				**0,01**
Asystolie	179 (73%)	38 (66%)	141 (75%)	
RSP	64 (26%)	17 (29%)	47 (25%)	
FV/TV	3 (1%)	3 (5%)	0 (0%)	
EtCO2 maximale durant la RCP (mmHg ; médiane, IQ)	28 (18-37,5)	27 (18-35)	28 (19-39)	0,38
Low Flow (min)	25 (16-40)	35 (21-66)	24 (15-36)	**<0,001**
Voie d'injection (n, %)				0,59
intra-veineux périphérique	222 (90%)	51 (88%)	171 (91%)	
intra-osseuse	22 (9%)	7 (12%)	15 (8%)	
intraveineuse centrale	2 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	
Dose d'adrénaline durant la RCP (mg ; médiane, IQ)	5 (3-10)	8 (3-13)	5 (3-8)	**0,001**
Injection d'amiodarone (n, %)	12 (5%)	4 (7%)	8 (4%)	0,48

	Total (n=246)	Thrombolyse (n=58)	Absence de thrombolyse (n=188)	p-value
CEE par le SMUR (n, %)	30 (12%)	9 (16%)	21 (11%)	0,38
Intubation oro-trachéale par le SMUR (n, %)	245 (99%)	58 (100%)	187 (99%)	>0,99
Inhalation (n, %)	22 (9%)	2 (3%)	20 (11%)	0,12
Remplissage vasculaire > 500 ml (n, %)	115 (47%)	37 (64%)	78 (41%)	**0,003**
Amines IVSE (n, %)	160 (65%)	33 (57%)	127 (68%)	0,14
PAM à l'arrivée à l'hôpital (mmHg; médiane, IQ)	87 (70-100)	81 (70-97)	87 (70-100)	0,48
SpO2 à l'arrivée à l'hôpital (% ; médiane, IQ)	98 (92-100)	96 (88-100)	98 (95-100)	0,33
EtCO2 à l'arrivée à l'hôpital (mmHg ; médiane, IQ)	27 (19,5-33)	27 (21-31)	26 (18-34)	0,88
T°C corporelle à l'arrivée à l'hôpital (°C ; médiane, IQ)	35,4 (34,3-36,2)	35,5 (34,4-36,2)	35,3 (34,2-36,2)	0,39
Pupilles aréactives à l'arrivée à l'hôpital (n, %)	179 (73%)	37 (64%)	142 (76%)	0,08
Hypothermie thérapeutique (n, %)	58 (24%)	15 (26%)	43 (23%)	0,64
ECMO (n, %)	25 (10%)	5 (9%)	20 (11%)	0,66
Survie à j30 (n, %) *	26 (11%)	9 (16%)	12 (6%)	0,055
CEE par le SMUR (n, %)	30 (12%)	9 (16%)	21 (11%)	0,38

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire

CEE : Choc Electrique Externe

ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation

EtC02 : pression de fin d'expiration en dioxyde de carbone

FV : Fibrillation Ventriculaire

IQ : Intervalle interquartiles

IVSE : intra-veineux par seringue électrique

j : jour

PAM : Pression Artérielle Moyenne

RCP : Réanimation Cardio-Pulmonaire

RSP : Rythme sans pouls

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

SP : Sapeur Pompier

SpO2 : Saturation pulsée en Oxygène

TV : Tachycardie Ventriculaire

T° : Température

* : Test exact de Fisher

Dans le groupe thrombolyse (n = 58), 14 d'entre eux ont reçu de l'alteplase (24%), 43 d'entre eux du ténectéplase (74%) et un du streptokinase (2%). L'agent thrombolytiquea été injecté dans une voie veineuse périphérique dans 88% des cas et dans une voie intra-osseuse dans 12% des cas.

3. Résultats ajustés :

3.1. Ajustement de la population :

Les variables conservées pour la réalisation du score de propension étaient les suivantes : No flow > 5 minutes (oui/non),Adrénaline (en mg),Témoin spécialisé (ie pompiers, ambulanciers ou équipe SMUR) (oui/non),RCP par témoin (oui/non),Amines IVSE (oui/non), Antécédents Cardio-vasculaires et respiratoires (oui/non),Age (en années).

La pondération par l'inverse de la probabilité du traitement reçu a permis un bon équilibrage des groupes, les différences moyennes standardisées entre les groupes étant toutes inférieures à 10%. Les différences moyennes standardisées sont rassemblées dans la Figure 2.

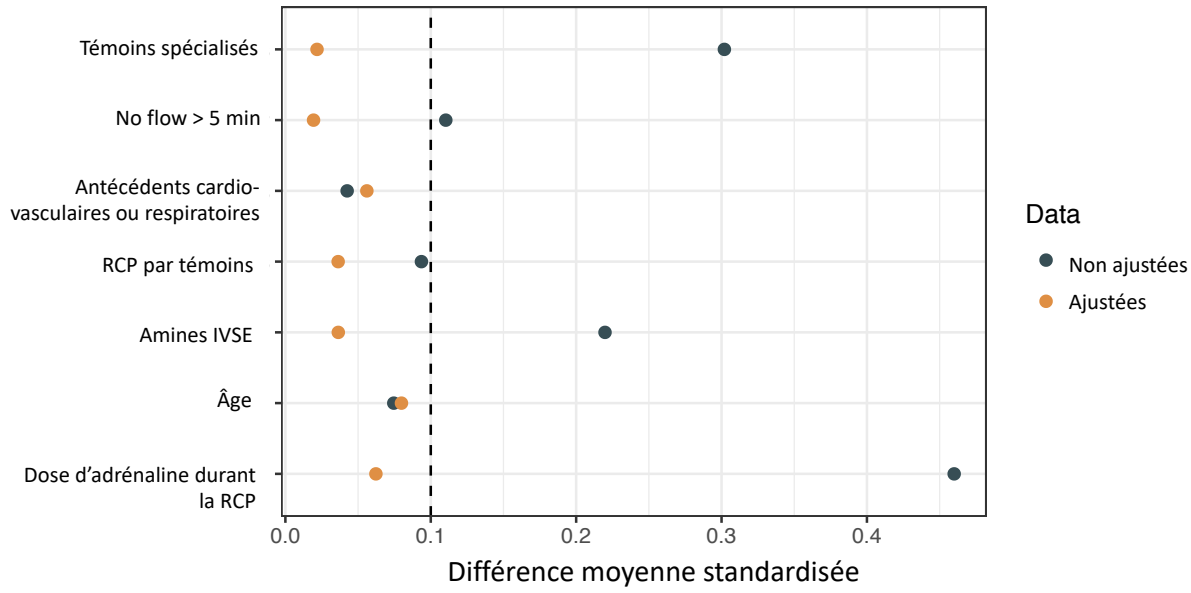

Figure 2 Différences Moyennes Standardisées

RCP : Réanimation Cardio Pulmonaire

IVSE : intra-veineux par seringue électrique

3.2. Analyse de survie :

Le test du log-rank ajusté a mis en évidence une survie à 30 jours significativement augmentée chez les patients dans le groupe thrombolyse per RCP par rapport aux patients du groupe absence de thrombolyse (p=0,005).

Ce résultat est représenté par une courbe de survie ajustée de Kaplan-Meier (Figure 3).

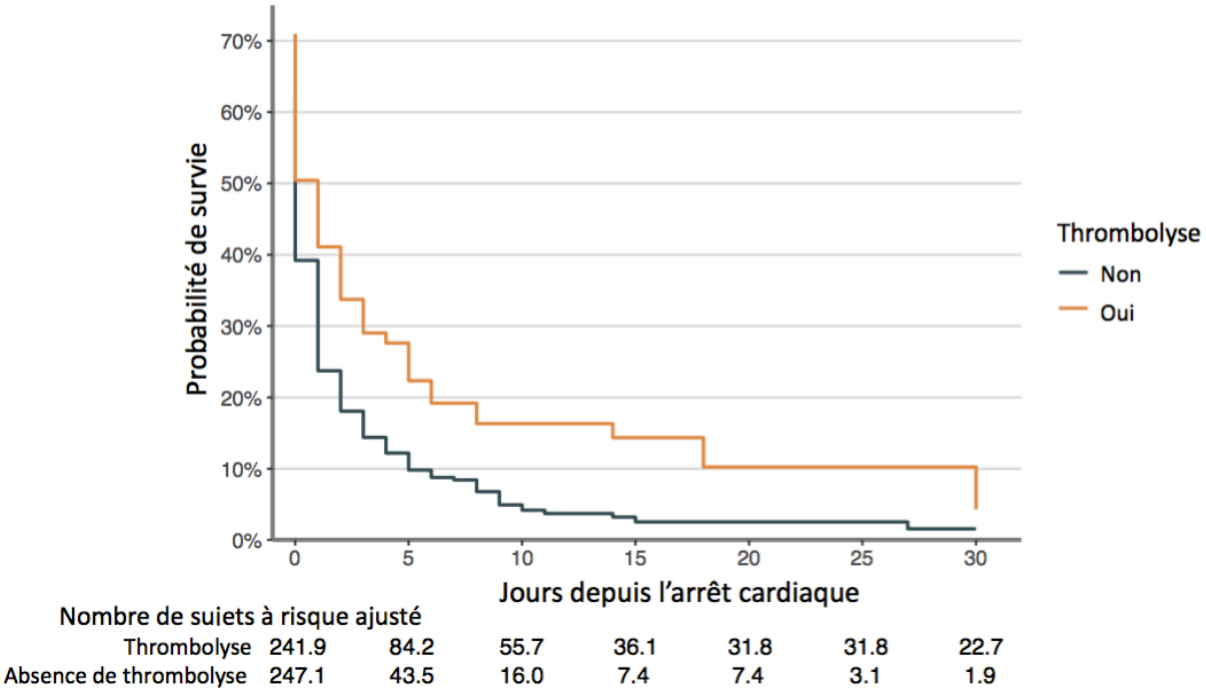

Figure 3 Courbe de Survie selon Kaplan-Meier Ajustées

3.3. Analyses secondaires :

Au 30ème jour, il y avait un total de 26 survivants (11%) dont 9 dans le groupe thrombolyse (16% de survie dans ce groupe) et 12 dans le groupe témoin (6% de survie dans ce groupe).

Le modèle marginal structurel a permis d'estimer un risque relatif et une différence de risque. Le risque relatif ajusté de décès à 30 jours d'hospitalisation était de 0,894 avec intervalles de confiance (IC) à 95% de [0,783 ; 1,02]. La différence de risque de décès à 30 jours d'hospitalisation était de -0,0988 [-0,211 ; 0,0136].

Discussion :

Il s'agit de la première étude observationnelle conçue pour limiter les biais de sélection et suggérer un impact positif significatif sur la survie de la thrombolyse per RCP pour un ACR causé par une EP. Au total, la thrombolyse pendant la réanimation cardio pulmonaire augmente la survie à 30 jours des arrêts cardio-respiratoires causés par embolie pulmonaire. Concernant les résultats secondaires, le risque relatif ajusté de décès égal à 0,894 signifie que la thrombolyse entraîne une diminution du nombre de décès à 30 jours d'hospitalisation et vient donc conforter le résultat principal sur la survie. La différence de risque de décès à 30 jours d'hospitalisation égale -0,098 soit -9% signifie que la thrombolyse évite le décès de 9 patients sur 100.

1. L'utilisation d'un score de propension :

L'objectif de cette étude était d'établir un lien causal entre la thrombolyse per RCP et la survie à 30 jours des patients en ACR causé par une EP. La méthodologie de référence la moins biaisée pour évaluer une relation causale est l'étude comparative randomisée. Compte tenu de la rareté de l'événement étudié, la prévalence de l'EP dans les ACR extra hospitaliers est comprise entre 2% et 13% (5)(6)(7)(8), afin de réaliser une étude randomisée, il serait nécessaire de sélectionner les inclusions (i.e. suspicion d'EP) parmi 30910 ACR afin de déterminer un lien de causalité entre la thérapeutique (thrombolyse) et l'événement (survie à 30 jours). Le nombre de sujets nécessaire a été calculé avec epiR-package (42), avec une proportion de survie à j30 de 16% dans le groupe thrombolyse et 6% dans le groupe placebo, et en admettant un taux d'admission hospitalière à 44% (Böttiger et al.(27)) et une prévalence de l'EP à 3%. L'étude observationnelle sur registre s'avère être un choix judicieux car une étude prospective contrôlée randomisée serait très exigeante en nombre de sujets.

Afin de maîtriser les variables pouvant biaiser la relation causale au sein d'une étude observationnelle, Rosenbaum et al (43) ont décrit en 1983 le score de propension permettant de rendre comparable toutes les variables initiales, limitant ainsi le biais de confusion (biais de sélection). La population de l'étude est faible (246 patients inclus), divisée en deux groupes inégaux (58 sujets vs 188). Ces données motivent l'utilisation d'un procédé conservateur, l'IPTW (Inverse Probability of Treatment and Weighting). Cette méthode

présente l'avantage de conserver l'ensemble des patients dans l'analyse. Le choix des variables incluses dans le score de propension a été réalisé avec rigueur en s'appuyant sur les données épidémiologiques de Brookhart et al. (38). Le modèle optimal d'un score de propension devrait inclure toutes les variables supposées être liées au résultat, qu'elles soient ou non liées à l'exposition. Lorsque des données sont manquantes dans un des deux groupes de patients, le modèle de propension risque d'être inadéquat et de fausser les analyses ultérieures. Ainsi la variable « rythme », initialement incluse, a finalement dû être écartée du fait d'une mauvaise répartition des différents rythmes dans les deux groupes de traitement (dans le groupe absence de thrombolyses, aucun sujet n'a présenté un rythme initial de type FV ou TV.).

Le score de propension a pour objectif de neutraliser les biais de confusions sur les variables mesurées dans une étude observationnelle. Même si l'utilisation du score de propension tend à se rapprocher d'un essai randomisé, il présente des limites. Le score de propension est basé uniquement sur les variables recueillies et mesurées. La randomisation permet à priori une répartition homogène entre les groupes des variables connues et inconnues. Dans le cadre des soins intensifs, des auteurs ont comparé les résultats des études observationnelles avec score de propension aux essais randomisés (44)(45). Zhang et al affirment qu'une étude observationnelle basée sur un score de propension sous estime l'effet du traitement expérimental par rapport aux essais contrôlés randomisés (44). Kitsios et al ont montré que les études observationnelles avec score de propension donnaient des résultats en accord avec les essais contrôlés randomisés (45). Cependant ces derniers auteurs nous rappellent que l'interprétation des résultats d'une étude avec score de propension doit se faire avec prudence car leurs résultats contredisent parfois les essais randomisés et il n'existe aucune méthodologie fiable pour prédire les désaccords.

2. Comparaison aux données de la littérature :

2.1. Prévalence :

Durant la période étudiée au cours de cette étude la prévalence de l'embolie pulmonaire était de 2,3% des ACR admis à l'hôpital. La prévalence de l'embolie pulmonaire est comparable aux essais précédents qui déterminaient une prévalence entre 2% à 13% des ACR extra hospitaliers selon les études (5)(6)(7)(8)(9), en particulier avec la prévalence de

3,5% dans l'étude de Böttiger et al. (27) qui ont réalisé le plus grand essai contrôlé randomisé sur la thrombolyse au cours de la réanimation.

2.2. Survie :

Notre étude montre que la thrombolyse per RCP augmente la survie à J30 des ACR causé par EP. Ce résultat vient appuyer les recommandations de l'ERC (18) et de l'AHA (16) qui préconisent le recours à la thrombolyse lors de la prise en charge d'un ACR suspect d'être causé par une EP.

Des études précédentes présentaient des résultats controversés. Ainsi Böttiger et al (2008)(27), publient une étude prospective, randomisée, contrôlée, sur des patients en ACR extra hospitaliers d'origine cardiaque présumée. Ils ont évalué la survie à 30 jours par un modèle de survie de Kaplan-Meier des patients recevant soit une thrombolyse par ténectéplase, soit un placebo au cours de la RCP. Ils ne montraient aucun bénéfice de la thrombolyse y compris dans le sous groupe embolie pulmonaire : parmi les 1050 sujets, 37 avaient une EP confirmée, 2 survivants sur 15 dans le groupe thrombolyse contre 0 sur 22 dans le groupe placebo (risque relatif = 7,19 [0,37-139,9]; p = 0,31). Cette différence de résultats peut s'expliquer sur la population incluse, dans notre étude, les inclus présentaient une EP confirmée, alors que dans l'étude citée la cause présumée principale de l'ACR était un infarctus du myocarde. De fait le nombre trop faible d'EP ne permet pas de montrer une différence entre les 2 groupes.

En 2000, Kukciyan et al (8) publiaient un essai rétrospectif évaluant la thrombolyse chez des patients en ACR causé par une EP. Ils retrouvaient un taux de RACS supérieur (81 vs 43% ; p=0,03) dans le groupe ayant reçu une thrombolyse chez des ACR causé par EP. La thrombolyse a été réalisée chez 21/60 patients, 4 avant la RCP, 11 per RCP et 6 après la RCP. Aucun impact sur la survie n'a été détecté. On peut supposer que l'absence d'impact sur la survie, en plus de la petite taille de l'échantillon, peut être liée au moment de l'administration de la thrombolyse. Dans notre étude la thrombolyse était réalisée pendant la réanimation.

Bozeman et al (31), en 2006, publiaient une étude observationnelle prospective comparant des patients en ACR ne répondant pas au soutien cardiovasculaire avancé. Leurs résultats montraient que la thrombolyse d'un ACR, ne répondant pas au soutien cardiovasculaire, permettait une meilleure récupération de RACS de manière significative

(p = 0,04) : 13 sujets sur 50 ont reçu une thrombolyse contre 14 sur 113 témoins. Aucune différence significative n'a été observée sur la survie. Dans cette étude prospective les patients ont reçu une thrombolyse après 30 min de RCP. Cette thrombolyse tardive peut expliquer les résultats sur la survie. De plus, aucune information n'a été donnée concernant les causes des ACR. Ce dernier point peut expliquer l'absence d'impact de l'étude sur la survie.

En 2001, Böttiger et al (29) publiaient une étude observationnelle prospective. Ils étudiaient la thrombolyse dans la prise en charge d'un ACR d'origine cardiaque probable en extrahospitalier après 15min de RCP infructueuse. Leurs résultats montraient la sécurité et la faisabilité de l'usage d'un traitement thrombolytique per RCP. Les résultats secondaires montraient une augmentation du RACS et de la survie à l'admission en soins intensifs dans le groupe thrombolyse de manière significatives. Ils ne montraient pas de bénéfice sur la survie à la sortie d'hospitalisation. Cependant cet essai n'a pas permis de distinguer le pourcentage d'ACR en raison d'une EP. Les patients étaient inclus après 15min d'échec de RCP. De plus la conception de l'essai non randomisé limite la capacité à évaluer l'impact du traitement thrombolytique.

Janata et al (33) publiaient en 2003, une étude rétrospective sur les patients en ACR causé par une EP massive. Les résultats montraient un taux de RACS supérieur dans le groupe thrombolyse per RCP chez des patients en ACR causé par une EP massive (67% vs 43% ; p = 0,06) et une survie à 24 heures d'hospitalisation supérieure (n = 19/36 [53%] vs n = 7/30 [23%]), p = 0,01). Les résultats n'étaient pas significatifs sur la survie à la sortie d'hospitalisation (n = 7/36 [19%] vs n = 2/30 [7%], p = 0,15).

Plus récemment, Bouguoin et al (5), ont montré en 2017, dans une étude observationnelle que la thrombolyse d'une EP responsable d'un ACR extrahospitalier était associée à une meilleure survie (rapport de cotes ajusté = 12,5 [1,8-89,1] ; p = 0,01). Cette étude, basée sur le registre du Sudden Death Expertise Center (46), comprenait 82 sujets, dont 74 avaient une EP confirmée et 47 ont bénéficié d'une thrombolyse avant, pendant ou après RCP. Malheureusement on ne retrouvait aucune donnée sur le sous-groupe ayant reçu la thrombolyse en pré hospitalier. On aurait pu s'attendre à des résultats se rapprochant de notre étude.

Lederer et al (2001) (32), dans une étude rétrospective, a montré que la thrombolyse réalisée en extrahospitalier chez des patients en ACR non traumatique augmentait le nombre de RACS (70,4% du groupe thrombolyse contre 51% du groupe témoin (p = 0,001)). Dans l'analyse en sous groupe, 19 sujets ont été traités par thrombolyse per RCP devant une suspicion d'EP. 32% (n = 6/19) ont survécu à la sortie de l'hôpital. L'analyse en sous-groupe de la survie chez les témoins n'a pas été réalisée. Le pourcentage de survie est élevé et il aurait été intéressant de pouvoir comparer ces résultats au groupe témoin.

Er et al (47) publiaient en 2009 une étude rétrospective concernant des sujets en ACR intra hospitalier causé par EP. Les patients avaient tous bénéficié d'une thrombolyse per RCP. 41/104 patients ont eu des RACS et 19/104 ont survécu à la sortie de l'hôpital. Aucun groupe témoin n'a été inclus. Les analyses secondaires montraient une association significative entre le retard d'administration du traitement thrombolytique et la mortalité.

Notre étude ainsi que la lecture de ces différentes études analysant l'impact d'un traitement thrombolytique chez des patients en ACR suggère que le traitement par thrombolyse bénéficiera aux patients soigneusement sélectionnés, secondaires à une embolie pulmonaire. Une stratégie plus sélective peut donc améliorer les résultats. Ils devient nécessaire que les praticiens puissent poser un diagnostic précoce d'EP au cours d'un ACR pour mettre en place une thérapeutique adaptée augmentant la survie des patients.

3. Les Risques de la thrombolyse :

L'administration de thrombolytiques expose les patients au risque de développer des saignements multiples : hémorragies majeures et mineures notamment dans le tractus gastro-intestinal et dans l'espace rétropéritonéal. Relativement peu de patients développent une hémorragie intracrânienne, bien que cette complication soit la plus redoutée en raison de la probabilité élevée de mauvais pronostic neurologique.

En 2014, Chatterjee et al.(48) publiaient une méta-analyse comparant un traitement thrombolytique à un traitement anticoagulant chez des patients présentant une embolie pulmonaire. Les risques associés d'hémorragie majeure et d'hémorragie intracrânienne étaient significativement élevés avec le traitement thrombolytique. Cette méta-analyse confirmait les résultats de l'étude PEITHO qui faisait état d'une augmentation significative des hémorragies

majeures en évaluant la thrombolyse chez des sujets présentant une EP de risque intermédiaire (24). Ces résultats étaient valables pour des EP sans critères de choc.

Des équipes ont étudié le risque hémorragique lié à la thrombolyse, en cas d'ACR. Les résultats étaient en faveur d'une absence de risque accru d'hémorragie majeure. Ainsi en 1995, Jerjes-Sanchez et al. suggéraient que le traitement thrombolytique était réalisable et sans risque ajouté, chez des patients en choc cardiogénique dû à une EP massive (49). Ils ne retrouvaient aucun épisode hémorragique majeur ou mineur. Plusieurs essais ont montré une absence de différence statistiquement significative sur les hémorragies majeures ou mineures entre les groupes de patients en ACR traités par thrombolyse et les groupes non traités par thrombolyse (28)(29)(30)(5). Cependant, la plus grande étude prospective étudiant la thérapie thrombolytique dans l'ACR, réalisé par Böttiger et al. (27), montrait une proportion plus élevée d'hémorragie intracrânienne non symptomatique dans le groupe thrombolyse. Les hémorragies majeures n'étaient pas plus fréquentes.

Malheureusement, les données de notre étude n'ont pas permis de réaliser d'analyse sur ce risque hémorragique. Compte tenu des résultats médiocres de la prise en charge des ACR dus à l'EP, les préoccupations théoriques concernant les complications hémorragiques devraient être secondaires.

4. Limites de l'étude :

Notre étude a porté sur 246 sujets, dont 58 ont reçu une thrombolyse au cours de la réanimation. À notre connaissance, il s'agit de la plus grande cohorte d'ACR extra hospitaliers causé par EP basé sur un registre prospectif. Nous avons ajusté les 2 groupes (thrombolyse et contrôle) avant l'analyse de survie pour les placer dans les conditions les plus proches d'un essai contrôlé randomisé. Cependant ce travail présente plusieurs limites.

Premièrement, nos données sont observationnelles. L'étude est basée sur l'analyse des données extraites du registre RéAC. Celui-ci est basé sur la participation volontaire des SAMU/SMUR de France. Ainsi tous les arrêts cardiaques ne sont pas inscrits.

Deuxièmement, le registre consigne des données déclaratives et prospectives. Elles peuvent comprendre des informations erronées, justifiant l'exclusion de certains sujets aux données manquantes.

Troisièmement, dans la méthodologie et la sélection des variables du score de propension, nous avons été obligés d'exclure le « rythme initial à la prise en charge » des covariables ajustées. Comme aucun sujet du groupe thrombolyse ne présentait un rythme choquable (FV/TV), conserver cette covariable augmentait le biais de sélection. Cependant, sur 3 patients du groupe thrombolyse qui présentaient une FV ; 2 sont décédés à J0 et un survivait à J30. Nous supposons que cela ne présente pas une influence majeure sur les résultats.

Quatrièmement, l'absence d'étude sur les saignements graves constitue un biais non négligeable notamment dans le groupe thrombolyse compte tenue du risque de complication hémorragiques potentiellement mortelles.

Cinquièmement, l'absence de résultat sur le pronostic neurologique des survivants est un réel manque dans cette étude. Il aurait été intéressant de récupérer le CPC (Cerebral Performance Category) de tous les patients inclus, malheureusement des données étaient manquantes dans le registre limitant la puissance de l'analyse.

Sixièmement, l'absence de donnée concernant les posologies de thrombolyses utilisées nous a manqué dans l'analyse de notre étude. Ces renseignements auraient pu nous permettre de proposer un protocole.

Septièmement, aucune donnée précise de réanimation n'est renseignée dans le registre RéAC. Il aurait été intéressant d'obtenir des informations concernant l'étendue de l'EP, les résultats de l'angioscanner ou de l'échographie, des résultats biologiques... Ces données auraient permis de mesurer l'efficacité du traitement thrombolytique.

Enfin, ces résultats sont basés sur un registre Français, avec un système de prise en charge de l'urgence pré hospitalière différent du système Américain, il mériterait donc d'être évalué dans une cohorte internationale.

5. Perspectives :

Cette étude vient renforcer l'idée de compléter la réanimation cardio-pulmonaire par un traitement thrombolytique pour tous les ACR suspectés d'être causés par une EP. La thrombolyse augmente la survie dans ces situations. De plus, en s'appuyant sur le plus grand

essai contrôlé randomisé (27), il n'existe pas d'augmentation de la mortalité liée à une majoration du risque d'hémorragie grave après thrombolyse au cours d'un ACR.

Nous avons utilisé un score de propension pour se rapprocher d'un essai contrôlé randomisé mais notre étude reste observationnelle et nous n'avons pu ajuster les populations uniquement sur les variables mesurées.

Les futurs chercheurs pourraient choisir d'étudier de manière prospective une population bien sélectionnée de sujets en ACR causé par une EP afin d'évaluer l'impact d'une administration précoce d'un traitement thrombolytique sur la survie en bonne santé donc sur le pronostic neurologique.

Conclusion :

La thrombolyse pendant la réanimation cardio pulmonaire augmente la survie à 30 jours des arrêts cardio-respiratoires causés par embolie pulmonaire.

Notre étude confirme les tendances actuelles des directives des sociétés savantes ; c'est à dire de compléter la réanimation cardio-pulmonaire par un traitement thrombolytique pour tous les ACR suspectés d'être causés par une EP.

Cependant, il est nécessaire de rappeler que l'utilisation de la thrombolyse doit intervenir dans des situations soigneusement sélectionnées d'arrêt cardio respiratoire causé par embolie pulmonaire. Toute la difficulté en revient au diagnostic d'embolie pulmonaire au cours d'un arrêt. Le contexte et la clinique sont parfois insuffisants, l'échographie, lorsqu'elle est maîtrisée, peut devenir une aide non négligeable au diagnostic en cours de réanimation.

Références Bibliographiques

1. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. Resuscitation. oct 2005;67(1):75-80.

2. 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.

3. Luc G, Baert V, Escutnaire J, Genin M, Vilhelm C, Di Pompéo C, et al. Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest: a French national incidence and mid-term survival rate study. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine. 21 avr 2018;

4. Wissenberg M, Hansen CM, Folke F, Lippert FK, Weeke P, Karlsson L, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in relation to sex: a nationwide registry-based study. Resuscitation. sept 2014;85(9):1212-8.

5. Bougouin W, Marijon E, Planquette B, Karam N, Dumas F, Celermajer DS, et al. Pulmonary embolism related sudden cardiac arrest admitted alive at hospital: Management and outcomes. Resuscitation. juin 2017;115:135-40.

6. Hess EP, Campbell RL, White RD. Epidemiology, trends, and outcome of out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. Resuscitation. févr 2007;72(2):200-6.

7. Kuisma M, Alaspää A. Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac originEpidemiology and outcome. Eur Heart J. 1 juill 1997;18(7):1122-8.

8. Kürkciyan I, Meron G, Sterz F, Janata K, Domanovits H, Holzer M, et al. Pulmonary Embolism as Cause of Cardiac Arrest: Presentation and Outcome. Archives of Internal Medicine. 22 mai 2000;160(10):1529.

9. Heradstveit BE, Sunde K, Sunde G-A, Wentzel-Larsen T, Heltne J-K. Factors complicating interpretation of capnography during advanced life support in cardiac arrest—A clinical retrospective study in 575 patients. Resuscitation. 1 juill 2012;83(7):813-8.

10. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). The Lancet. avr 1999;353(9162):1386-9.

11. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Major Pulmonary Embolism: Results of a Multicenter Registry. Journal of the American College of Cardiology. nov 1997;30(5):1165-71.

12. Pokorna M, Necas E, Skripsky R, Kratochvil J, Andrlik M, Franek O. How accurately can the aetiology of cardiac arrest be established in an out-of-hospital setting? Analysis by "Concordance in Diagnosis Crosscheck Tables". Resuscitation. avr 2011;82(4):391-7.

13. Comess KA, DeRook FA, Russell ML, Tognazzi-Evans TA, Beach KW. The incidence of pulmonary embolism in unexplained sudden cardiac arrest with pulseless electrical activity∗. The American Journal of Medicine. oct 2000;109(5):351-6.

14. Courtney DM, Kline JA. Prospective use of a clinical decision rule to identify pulmonary embolism as likely cause of outpatient cardiac arrest. Resuscitation. avr 2005;65(1):57-64.

15. Courtney DM, Sasser HC, Pincus CL, Kline JA. Pulseless electrical activity with witnessed arrest as a predictor of sudden death from massive pulmonary embolism in outpatients. Resuscitation. juin 2001;49(3):265-72.

16. Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, Heffner AC, Hoyte CO, Orkin AM, et al. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation. Circulation. nov 2015;

17. Via G, Hussain A, Wells M, Reardon R, ElBarbary M, Noble VE, et al. International Evidence-Based Recommendations for Focused Cardiac Ultrasound. Journal of the American Society of Echocardiography. juill 2014;27(7):683.e1-683.e33.

18. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Resuscitation. oct 2015;95:100-47.

19. Aagaard R, Caap P, Hansson NC, Bøtker MT, Granfeldt A, Løfgren B. Detection of Pulmonary Embolism During Cardiac Arrest—Ultrasonographic Findings Should Be Interpreted With Caution*: Critical Care Medicine. juill 2017;45(7):e695-702.

20. Ouriel K. A History of Thrombolytic Therapy. J Endovasc Ther. 1 déc 2004;11(6_suppl):II-128.

21. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 14 nov 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k.

22. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Circulation. 26 avr 2011;

23. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. Circulation. 10 août 2004;110(6):744-9.

24. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. New England Journal of Medicine. 10 avr 2014;370(15):1402-11.

25. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus Alteplase Compared with Heparin Alone in Patients with Submassive Pulmonary Embolism. New England Journal of Medicine. 10 oct 2002;347(15):1143-50.

26. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. The Lancet. 27 févr 1993;341(8844):507-11.

27. Böttiger BW, Arntz H-R, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, et al. Thrombolysis during Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. New England Journal of Medicine. 18 déc 2008;359(25):2651-62.

28. Abu-Laban RB, Christenson JM, Innes GD, van Beek CA, Wanger KP, McKnight RD, et al. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. N Engl J Med. 16 mai 2002;346(20):1522-8.

29. Böttiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glätzer R, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. The Lancet. mai 2001;357(9268):1583-5.

30. Fatovich DM, Dobb GJ, Clugston RA. A pilot randomised trial of thrombolysis in cardiac arrest (The TICA trial). Resuscitation. juin 2004;61(3):309-13.

31. Bozeman WP, Kleiner DM, Ferguson KL. Empiric tenecteplase is associated with increased return of spontaneous circulation and short term survival in cardiac arrest patients unresponsive to standard interventions. Resuscitation. 1 juin 2006;69(3):399-406.

32. Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C, Kroesen G, Baubin M. Recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 1 juill 2001;50(1):71-6.

33. Janata K, Holzer M, Kürkciyan I, Losert H, Riedmüller E, Pikula B, et al. Major bleeding complications in cardiopulmonary resuscitation: the place of thrombolytic therapy in cardiac arrest due to massive pulmonary embolism. Resuscitation. avr 2003;57(1):49-55.

34. Le Conte P, Huchet L, Trewick D, Longo C, Vial I, Batard E, et al. Efficacy of alteplase thrombolysis for ED treatment of pulmonary embolism with shock. The American Journal of Emergency Medicine. 1 sept 2003;21(5):438-40.

35. Gueugniaud P-Y, Bertrand C, Savary D, Hubert H. Cardiac arrest in France: Why a national register? Presse Med. juin 2011;40(6):634-8.

36. 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. Prehosp Emerg Care. déc 2014;18(4):511-9.

37. 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. Circulation. 29 sept 2015;132(13):1286-300.

38. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. Am J Epidemiol. 15 juin 2006;163(12):1149-56.

39. Le Borgne, F., and Y. Foucher. IPWsurvival: Courbes de survie ajustées en fonction du score de propension et statistiques correspondantes du classement des grumes [Internet]. 2017 [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: https://CRAN.R-project.org/package=IPWsurvival

40. Zeileis, Achim. Econometric Computing with HC and HAC Covariance Matrix Estimators | Zeileis | Journal of Statistical Software. 2004 [cité 17 sept 2018]; Disponible sur: https://www.jstatsoft.org/article/view/v011i10

41. Zeileis, Achim. Object-oriented Computation of Sandwich Estimators | Zeileis | Journal of Statistical Software. 2006 [cité 17 sept 2018]; Disponible sur: https://www.jstatsoft.org/article/view/v016i09

42. epiR: Outils pour l'analyse des données épidémiologiques [Internet]. [cité 28 sept 2018]. Disponible sur: https://CRAN.R-project.org/package=epiR

43. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika. 1 avr 1983;70(1):41-55.

44. Zhang Z, Ni H, Xu X. Observational studies using propensity score analysis underestimated the effect sizes in critical care medicine. J Clin Epidemiol. août 2014;67(8):932-9.

45. Kitsios GD, Dahabreh IJ, Callahan S, Paulus JK, Campagna AC, Dargin JM. Can We Trust Observational Studies Using Propensity Scores in the Critical Care Literature?

A Systematic Comparison With Randomized Clinical Trials. Crit Care Med. sept 2015;43(9):1870-9.

46. Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, Jost D, Dumas F, Deye N, et al. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris. Intensive Care Med. 1 juin 2014;40(6):846-54.

47. Er F, Nia AM, Gassanov N, Caglayan E, Erdmann E, Hoppe UC. Impact of Rescue-Thrombolysis during Cardiopulmonary Resuscitation in Patients with Pulmonary Embolism. PLOS ONE. 15 déc 2009;4(12):e8323.

48. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage: A Meta-analysis. JAMA. 18 juin 2014;311(23):2414-21.

49. Jerjes-Sanchez C, Ramírez-Rivera A, de Lourdes García M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. J Thromb Thrombol. 1 sept 1995;2(3):227-9.

Annexes

Annexe 1 Fiche de recueil d'intervention RéAC

SAMU DE LYON
5 pl d'Arsonval
69003 Lyon

Observation Médicale de l'Arrêt Cardiaque
Pr Pierre-Yves GUEUGNIAUD, chef de service Tél. 0472116385 / e-mail : samu69@chu-lyon.fr

RéAC

Attention : Le recueil des renseignements surlignés est obligatoire

1. DECLENCHEMENT SMUR ☐Lyon-Est ☐Lyon-Bron ☐Lyon-Sud ☐Lyon-Nord ☐Tarare ☐Villefranche

Date |__|__| |__|__| |__|__|__|__| Dr ..... N° inter. : .....

Adresse d'intervention..... Code Postal |__|__|__|__|__| Ville .....

2. PRISE EN CHARGE

NOM..... Prénom ..... Sexe ☐M ☐F

Date de naissance |__|__| |__|__| |__|__|__|__| **Ou** Age estimé |__|__| N° SS |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

2.1 APPELANT ☐Patient ☐Famille ☐Pompier ☐IDE ☐Médecin ☐Télé-alarme ☐Passant ☐Secouriste ☐Autre

N° de tél. du 1er témoin : |__|__| |__|__| |__|__| |__|__| |__|__| N° composé en 1er : ☐15 ☐18 ☐112 ☐Autre

2.2 HORAIRES DE RCP

Date de l'AC |__|__| |__|__| 20|__|__| Heure de l'AC |__|__| h |__|__| min Estimée ☐O ☐N
Devant témoin ☐O ☐N, Devant SP ou SMUR ☐O ☐N

Heure 1er appel au « 15/18 »(=T0) |__|__| h |__|__| min Heure arrivée SP (ou secours professionnel) |__|__| h |__|__| min

Heure départ SMUR |__|__| h |__|__| min Heure arrivée SMUR |__|__| h |__|__| min

Heure 1ère analyse (SP ou SMUR ou DAE) |__|__| h |__|__| min Heure 1er choc électrique (SP ou SMUR ou DAE) |__|__| h |__|__| min

Heure RACS (si pouls perçu ≥ 1 min) |__|__| h |__|__| min **Ou** Heure arrêt réa / décès |__|__| h |__|__| min

3. ANAMNESE ET PREMIERS GESTES REALISES

3.1 LIEU de l'AC ET CIRCONSTANCES ☐ **Médical** ☐ **Traumatique**

☐Domicile ☐Voie publique ☐Lieu de travail ☐Maison de Retraite ☐Centre commercial ☐Gare
☐Aéroport ☐Lieu de sport ☐Salle de spectacle ☐Moyen de transport ☐Établissement scolaire
☐Cabinet de consultation d'un professionnel de santé ☐Établissement de santé ☐Autre établissement recevant du public
Lors d'une activité sportive si oui : ☐lors d'un sport-loisir ☐d'une compétition ☐Autre lieu : .....

3.2 TEMOINS

☐Famille ☐Secouriste ☐Prof. secours/santé ☐Passant ☐Autre
Si AC devant témoin : RCP immédiate ☐O ☐N
Conseil téléphonique / RCP ☐O ☐N
Heure 1er geste par témoin |__|__| h |__|__| min

GESTES EFFECTUES *par témoins*

	Oui	Non		Oui	Non
MCE	☐	☐	Ventilation	☐	☐
DEA	☐	☐	DSA	☐	☐
Choc(s) délivré(s)	☐	☐	Nbre de chocs	|__|	

3.3 DEFIBRILLATEUR GRAND PUBLIC

Présence d'un défibrillateur ☐O ☐N ☐Accès libre ☐Accès par référent
Utilisation sur conseil des services de secours ☐O ☐N Position des électrodes correcte ☐O ☐N
Tracé récupéré ☐O ☐N si oui : ☐Asystole ☐FV /TV ☐Rythme cardiaque organisé
Formation du témoin qui a délivré le 1er choc *(< 3ans)* ☐Aucune ☐Initiation courte (entre 1h et 3h) ☐Formation longue (+ de 3h)
Problème technique ☐O ☐N si oui, préciser la nature du problème :.....
.....

3.4 ANTECEDENTS ET CONTEXTE

ATCD
☐Non connu ☐Dépendance
☐I. coronarien ☐Fin de vie
☐I. cardiaque ☐Diabète
☐HTA ☐Cancer
☐Respiratoire
☐Tr. Rythme
☐Valvulopathie ou prothèse valve
☐Aucun
☐Autre : .....

AC traumatique Ou **AC médical**

AC traumatique	AC médical
☐Poly traumatisme	☐Douleur thorax
☐T. crânien	☐Dyspnée
☐Arme blanche	☐Intoxication
☐Arme à feu	☐Noyade
☐T. thoracique	☐Fausse route
☐T. abdo-pelvien	☐Activité sportive
☐Délabrement mbre	☐Aucun
☐Pendaison	☐Non connu
☐Autre :	☐Autre : .....

Traitement en cours
☐Aucun
☐β-bloquant
☐Ca-bloquant
☐Antiagrégant
☐Anticoagulant
☐Diurétique
☐Psychotrope
☐Non connu
☐Autre : .....

v2_11_2011_1/3

3.5 PRISE EN CHARGE A L'ARRIVEE SMUR

RCP de base en cours à l'arrivée du SMUR ☐O ☐N Si oui, ☐SP ☐Autres professionnels ☐Non professionnels
☐Absence de signes de vie ☐Gasps ☐Signes positifs de mort
☐Asystole ☐RSP ☐FV (TV sans pouls) ☐Activité spontanée ☐RACS avant SMUR
Hémorragie extériorisée ☐O ☐N Garrot ☐O ☐N Hémostase/Compression ☐O ☐N
Ventilation ☐O ☐N MCE ☐O ☐N MCE-CDA ☐O ☐N Planche à masser ☐O ☐N
DAE en place ☐O ☐N Nombre total CEE (avant SMUR) |__|__| ISP ☐O ☐N Adrénaline débutée ☐O ☐N

4. REANIMATION SMUR

Observation clinique :

MCE ☐O ☐N Réanimation SMUR ☐O ☐N ☐Famille présente ☐RCP devant famille
MCE automatique ☐O ☐N Si oui, ☐Autopulse (ceinture) ☐Lucas (« ventouse ») ☐Autre

Nombre CEE / SMUR : |__|__| Type de chocs : ☐Biphasique ☐Monophasique
Énergie 1 choc: ☐120 - 150 J ☐200 J ☐300 J ☐360 J
Énergie dernier choc : ☐120 - 150 J ☐200 J ☐300 J ☐360 J

4.1 VENTILATION

☐IOT + BAVU ☐IOT + VAC *(volume assisté contrôlé)* ☐ICO / Boussignac ☐Masque ☐Autre
Heure d'IOT : |__|__| h |__|__| min Intubation difficile ☐O ☐N Inhalation ☐O ☐N
Valeur maxi SpO_2 pendant RCP : |__|__|__|% Valeur maxi $EtCO_2$ Stabilisée pendant RCP: |__|__| mmHg

4.2 INJECTION / PERFUSION

☐IV Périphérique ☐IV Centrale Difficulté accès veineux ☐O ☐N ☐Endotrachéale ☐Intra-osseuse
Heure 1ère injection d'adrénaline |__|__| h |__|__| min
Nombre d'injections d'Adrénaline |__|__| Dose totale Adrénaline |__|__|__| mg
Nombre d'injections Amiodarone |__|__| Dose totale Amiodarone |__|__|__| mg

☐Fibrinolytique, si oui lequel : ....., dose : ..... ☐ Aspirine ☐Bicarbonates ☐Atropine
☐Autres : ..... ☐Protocole Scientifique SMUR *(étude de recherche clinique)* : lequel .....

HYPOTHERMIE INDUITE ☐O ☐N

EXPANSION VOLEMIQUE ☐O ☐N
☐Cristalloïdes, volume total : |__|__|__|__|__| ml
☐Colloïdes |__|__|__|__|__| ml
☐Salé hypertonique |__|__|__|__|__| ml
☐Bicarbonates |__|__|__|__|__| ml
☐Produits sanguins |__|__|__|__|__| ml

AMINES au PSE ☐O ☐N
☐Adrénaline
☐Noradrénaline
☐Vasopressine
☐Autre .....

TRANSFUSION ☐O ☐N
si oui, nbre de PGR |__|__|
☐**Hemocue**
si oui, valeur : |__|__|__| g/dl

4.3 SI HEMORRAGIE ☐Packing ☐Compression ☐Garrot ☐Hémostase chirurgicale ☐Hémostase efficace

4.4 ABORD DU THORAX ☐O ☐N

☐Ponction/ Exsufflation ☐Drainage unilatéral ☐Thoracotomie transverse
☐Thoracostomie unilatérale ☐Drainage bilatéral ☐Thoracotomie Ant-Lat G
☐Thoracostomie bilatérale ☐MCI / Thoracotomie ☐Hémostase / Thoracotomie

4.5 RACS (pouls perçu ≥ 1min) ☐O ☐N Dextro I__I,I__I g/l ou I__I__I,I__I mmol/l Temp. I__I__I,I__I °C

	Avant le transport								
Heure (hh:mm)	:	:	:	:	:	:	:	:	:
FC (bpm)									
PAS/PAD (mmHg)	/	/	/	/	/	/	/	/	/
SpO2 (%)									
EtCO2 (mmHg)									

4.6 DECES ☐O ☐N ☐Constat décès ☐Information donnée à la famille ☐Obstacle médico-légal
Consignes orales d'abstention / RCP ☐O ☐N Consignes écrites d'abstention ☐O ☐N

5. TRANSPORT ☐O ☐N **Si oui :** **Terrestre** ☐O ☐N **Aérien** ☐O ☐N

5.1 TRANSPORT A COEUR ARRETE (sous MCE) ☐O ☐N ☐MCE manuel ☐Autopulse ☐Lucas ☐Autre

5.2 ORIENTATION PARTICULIERE ☐KT ☐ECMO ☐KT + ECMO ☐Prélèvement cœur arrêté ☐Non

5.3 ETAT HEMODYNAMIQUE Stable ☐O ☐N Amines au PSE ☐O ☐N Remplissage ☐O ☐N Transfusion ☐O ☐N

	Pendant le transport								
Heure (hh:mm)	:	:	:	:	:	:	:	:	:
FC (bpm)									
PAS/PAD (mmHg)	/	/	/	/	/	/	/	/	/
SpO2 (%)									
EtCO2 (mmHg)									

5.4 ETAT NEUROLOGIQUE GCS I__I__I Sédation ☐O ☐N Pupilles : Symétriques ☐O ☐N Réactives ☐O ☐N

6. ADMISSION

☐Vivant ☐DCD ☐MCE manuel ☐MCE automatique
Hémodynamique stable ☐O ☐N Amines au PSE ☐O ☐N
État neurologique : GCS I__I__I Sédation ☐O ☐N Pupilles : Symétriques ☐O ☐N Réactives ☐O ☐N

6.1 PARAMETRES A L'ARRIVEE

PAS/PAD I__I__I__I / I__I__I__I mmHg $EtCO_2$ I__I__I mmHg SpO_2 I__I__I__I%
Temp. I__I__I,I__I°C Hb I__I__I__I g/dl Dextro I__I,I__I g/l ou I__I__I,I__I mmol/l

6.2 PRISE EN CHARGE IMMEDIATE (si traumatique ou chirurgical)

☐Ponction / Exsufflation ☐Drainage unilatéral ☐Thoracotomie transversale
☐Thoracostomie unilatérale ☐Drainage bilatéral ☐Thoracotomie Ant-Lat G
☐Thoracostomie bilatérale ☐Hémostase / Thoracotomie ☐Chirurgie hémostase
☐MCI / Thoracotomie ☐Embolisation

CENTRE RECEVEUR : ..... **Nom du service receveur :** .....
MEDECIN RECEVEUR : Dr ..... Heure d'arrivée dans le 1er service receveur I__I__I h I__I__I min

☐SAUV *Salle d'Accueil des Urgences Vitales* ☐Bloc ☐Radiologie ☐Réa Cardio ☐Réa Autre ☐USIC
☐SC/SSPI *Soins Continus / Salle de Soins Post Interventionnelle* ☐Coronarographie **diag. CIM-10 principal** :.....**CCMU**:.....

Annexe 2 Fiche de suivi RéAC à J30

Suivi du patient hospitalisé post-Arrêt Cardiaque – Service de Réanimation

RéAC

Patient .....

S.A.M.U n° ..... Service Receveur .....

S.M.U.R. ..... Hôpital .....

Date de l'Arrêt Cardiaque I__I__I / I__I__I / I__I__I__I__I jj/mm/aaaa

Evaluation réalisée le I__I__I / I__I__I / I__I__I__I__I jj/mm/aaaa

correspondant à : ☐ Date du décès ☐ J30 ☐ Sortie de Réa

Préciser la cause de l'A.C.

☐ Inconnu

☐ Cardiaque

Si cardiaque :

- ☐ Coronarien
- ☐ TR isolé
- ☐ Myocardiopathie
- ☐ Dysplasie arythmogène du VD
- ☐ Embolie pulmonaire
- ☐ Autre

☐ Non cardiaque

Si non cardiaque :

- ☐ Respiratoire
- ☐ Neurologique
- ☐ Noyade
- ☐ Intoxication
- ☐ Autre

«Cerebral Performance Categories » (CPC) à la sortie OU avant le décès

- ☐ Evolution satisfaisante (vie normale ou subnormale)
- ☐ Déficit léger (n'interdisant pas une existence autonome)
- ☐ Déficit sévère (patient dépendant mais conscient)
- ☐ Coma chronique ou état végétatif
- ☐ Coma dépassé

Hypothermie induite pendant les 24 premières heures ☐ OUI ☐ NON

Délai AC / Hypothermie I__I__I h I__I__I min OU si délais imprécis : <1H ? ☐ OUI ☐ NON

Durée d'Hypothermie (heures) ☐ 6 ☐ 12 ☐ 24 ☐ 36 ☐ 48 ☐ 72 ☐ plus de 72

Température stabilisée ☐ OUI ☐ NON Si oui, stabilisée à I__I__I °C

Mise en place d'un défibrillateur implantable ☐ OUI ☐ NON

Si patient VIVANT à la sortie de Réa

Destination :

- ☐ Autre réanimation ou surveillance continue
- ☐ Médecine
- ☐ Chirurgie
- ☐ Centre de rééducation
- ☐ Domicile

Si patient DECEDE en Réa

Contexte du décès :

- ☐ Coma
- ☐ Défaillance cardiovasculaire
- ☐ Coma + défaillance CV
- ☐ Hypoxie réfractaire
- ☐ Défaillance multi-viscérale
- ☐ Choc cardiogénique
- ☐ Choc hémorragique
- ☐ Choc septique
- ☐ Arrêt des soins
- ☐ Autre

Prélèvement à cœur arrêté ☐ OUI ☐ NON

Don d'organes ☐ OUI ☐ NON

Protocole en Réa ☐ OUI ☐ NON si OUI, préciser : .....

Commentaires : _____

_____

_____

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Philippe LE CONTE

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur François JAVAUDIN

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : BOURRY PRENOM : Quentin

Titre de Thèse : La thrombolyse pendant la réanimation d'un arrêt cardiaque extra hospitalier augmente la survie en cas d'embolie pulmonaire : analyse de la base RéAC.

RESUME

Introduction : L'embolie pulmonaire (EP) représente entre 2% et 13% des étiologies des arrêts cardio-respiratoires (ACR) et la mortalité est élevée. Les directives les plus récentes de l'American Heart Association (AHA) et de l'European Resuscitation Council préconisent d'utiliser la thrombolyse durant la réanimation cardio pulmonaire (RCP) si la cause de l'ACR est une EP.

Méthode *:* Dans une étude rétrospective sur la base du Registre national des arrêts cardiaques (RéAC), nous avons inclus tous les ACR extra hospitaliers chez des adultes (≥ 18 ans) dont l'étiologie d'EP était confirmée à l'hôpital (par un angioTDM ou une échographie). Le critère principal était la survie à 30 jours. Les critères secondaires étaient le risque relatif et la différence de risque de décès à 30 jours d'hospitalisation. Nous avons utilisé la pondération par l'inverse de la probabilité de traitement pour tenir compte des différences entre les groupes.

Résultats *:* Entre juillet 2011 et mars 2018, 14253 sujets ont été admis à l'hôpital après un ACR. Parmi eux, 328 avaient une EP (2,3%). 82 ont été exclus car ils ont présenté une reprise d'une activité circulatoire spontanée (RACS) ou leur rythme était inconnu à la prise en charge par le service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR). Au total 58 patients qui avaient reçu une thrombolyse per RCP ont été comparés au groupe témoin constitué de 188 patients. La survie était plus élevée dans le groupe thrombolyse que dans le groupe témoin (p = 0,005, test du log-rank ajusté) sur la population pondérée. Le modèle marginal structurel de la population pondérée a estimé un risque relatif à j-30 égal à 0,894, (intervalle de confiance (IC) à 95% : [0,783 ; 1,02]) et une différence de risque de décès à j-30 de -0,0988 [-0,211 ; 0,0136].

Conclusion *:* La thrombolyse pendant la RCP augmente la survie à 30 jours des ACR causés par EP.

MOTS-CLES

Arrêt cardiaque extra hospitalier, embolie pulmonaire, réanimation cardio-pulmonaire, thrombolyse