

## **Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) pour les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévères. L'essai EOLIA (ECMO to rescue Lung Injury in severe ARDS) : un essai multicentrique international, randomisé, contrôlé en ouvert**

**Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). The EOLIA (ECMO to rescue Lung Injury in severe ARDS) trial: a multicenter, international, randomized, controlled open trial**

A. Combes

Reçu le 21 septembre 2010 ; accepté le 26 octobre 2010  
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une maladie pulmonaire et générale sévère dont la mortalité reste encore élevée. Les formes les plus graves de la maladie ont un pronostic encore plus sombre, avec des taux de mortalité dépassant 60 %, malgré le recours à des thérapeutiques adjuvantes d'exception. Dans ces situations, certaines équipes proposent la mise en place d'un circuit extracorporel associant une pompe centrifuge et un oxygénateur à membrane, réalisant une assistance pulmonaire totale (oxygénation et épuration du CO<sub>2</sub> du sang) ou ECMO pour *extracorporeal membrane oxygenation*. Le but de l'ECMO est alors de minimiser le traumatisme induit par la ventilation mécanique (VM) et de mettre le poumon au repos. Dans les dernières années, des progrès décisifs ont été réalisés dans la conception et la fabrication des circuits d'ECMO, les rendant plus « biocompatibles », performants et durables. Le but de cet essai randomisé, multicentrique, ouvert, contrôlé est d'évaluer l'intérêt d'une assistance respiratoire précoce par ECMO veineuse précoce dans les formes les plus sévères de SDRA. Les patients sélectionnés présenteront un SDRA défini selon les critères habituels *et* un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 50 mmHg, avec FiO<sub>2</sub> ≥ 80 % pendant plus de trois heures malgré une optimisation de la VM et le recours éventuel aux thérapeutiques adjuvantes habituelles *ou* un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 80 mmHg, avec FiO<sub>2</sub> ≥ 80 % pendant plus de six heures malgré une optimisation de la VM et le recours éventuel aux thérapeutiques adjuvantes habituelles *ou* un pH inférieur à 7,25 pendant plus de six

heures (malgré l'augmentation de la fréquence respiratoire jusqu'à 35/min) résultant de la réduction du volume courant (V<sub>t</sub>) et de la PEP pour maintenir la pression de plateau ≤ 32 cmH<sub>2</sub>O. Dans le groupe témoin, une prise en charge conventionnelle du SDRA sera mise en œuvre, selon les modalités appliquées au groupe « recrutement pulmonaire maximal » de l'essai EXPRESS. L'objectif primaire est de montrer une réduction significative de la mortalité à j60. Pour une puissance de 80 % et un risque de première espèce de 5 % et en faisant l'hypothèse d'une mortalité de 60 % dans le groupe témoin et d'une réduction absolue de la mortalité de 20 % grâce à l'ECMO, la probabilité d'arrêter l'étude après avoir inclus 220 sujets est de 90 %, en se basant sur un test triangulaire. Ce projet s'intègre dans le cadre du réseau REVA (réseau européen de recherche en ventilation artificielle). **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

**Mots clés** ECMO · Syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte · Thérapie · Contrôle de la mortalité · Essai randomisé

**Abstract** The acute respiratory distress syndrome (ARDS) remains associated with an elevated rate of mortality that may exceed 60% in the most severe cases with a refractory hypoxemia. In these situations, the use of an extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), combining a centrifugal pump and an oxygen membrane, was proposed. The aim of ECMO is to minimize the trauma induced by mechanical ventilation (MV) and to allow the lungs to rest. The objective of this multicenter, international, randomized, open trial is to evaluate the impact on the morbidity and mortality of ECMO, early instituted after the diagnosis of an ARDS with an unfavorable outcome after 3–6 hours despite optimal

A. Combes (✉)

Service de réanimation médicale, institut de cardiologie,  
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital,  
F-75651 Paris cedex 13, France  
e-mail : alain.combes@psl.aphp.fr

ventilatory management and maximum medical treatment. Included patients will fulfill the following criteria: ARDS defined according to the usual criteria and  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio  $< 50$  mmHg with  $\text{FiO}_2 \geq 80\%$  for  $> 3$  hours, despite the optimization of mechanical ventilation and use of adjunctive therapies or  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$  mmHg with  $\text{FiO}_2 \geq 80\%$  for  $> 6$  hours, despite the optimization of mechanical ventilation and use of adjunctive therapies or  $\text{pH} < 7.25$  for  $> 6$  hours (despite an increase of the respiratory rate up to 35/min) resulting from MV settings adjusted to keep a plateau pressure  $\leq 32$  cmH<sub>2</sub>O. In the control arm, standard ARDS management according to the modalities used for the “maximal pulmonary recruitment” group in the EXPRESS trial, will be performed. The primary endpoint is to achieve with ECMO a significantly lower mortality on day 60 following the randomization. With a 80%-power and a 5%-alpha-risk for the hypothesis of ECMO achieving a 20%-absolute mortality reduction and an estimated probability of 60%-mortality in the control arm, the characteristics of the study, calculated with a triangle test, indicate a 90%-probability of stopping the study before the inclusion of 220 subjects. This project will be conducted within the REVA (European network for research in mechanical ventilation). **To cite this journal: *Réanimation* 20 (2011).**

**Keywords** Extracorporeal Membrane Oxygenation · Adult Respiratory Distress Syndrome · therapy · Mortality assessment · Randomized trial

## Introduction

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une maladie pulmonaire et systémique qui se manifeste par une insuffisance respiratoire aiguë, avec une hypoxémie sévère, un œdème pulmonaire lésionnel diffus avec sur la radiographie de thorax des images alvéolaires bilatérales, et ce, en l'absence d'augmentation des pressions de remplissage du ventricule gauche (VG) [1]. L'incidence annuelle du SDRA est évaluée entre 50 et 60 pour 100 000 habitants [2]. Aux États-Unis, on dénombre environ 140 000 nouveaux cas et 60 000 décès par an dus à cette maladie [2].

Dans les dernières décennies, des avancées très significatives ont été faites dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie. La reconnaissance des lésions induites par la ventilation mécanique (VM) a également permis de modifier radicalement la prise en charge ventilatoire de ces malades [3–6]. Une ventilation protectrice diminuant le volume courant administré est maintenant privilégiée [7]. Cette stratégie a permis une très nette diminution des lésions volo- et barotraumatiques et une augmentation significative de la survie des malades [7–9].

Cependant, la mortalité liée à la maladie reste encore élevée (entre 30 et 40 % selon les séries), avec des chiffres dépassant 60 % pour la population de malades présentant la plus grande sévérité. Ainsi, dans les deux grands essais randomisés récents (EXPRESS [8] et LOVS [9]), la mortalité hospitalière des malades présentant l'hypoxémie la plus sévère (quartile avec rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mmHg) dépassait 60 %, malgré l'optimisation de la VM visant un recrutement pulmonaire maximal tout en limitant les pressions insufflées dans les voies aériennes. Enfin, cette hypoxémie majeure persistait le plus souvent malgré le recours à des thérapeutiques adjuvantes d'exception, tels le NO inhalé [10], la mise en décubitus ventral [11], l'utilisation de modes ventilatoires particuliers type *high frequency oscillation* ou HFO [12] ou le traitement par almitrine [13]. La mortalité particulièrement élevée dans ce groupe de malades justifie donc le recours à d'autres thérapeutiques visant à améliorer le pronostic.

Dans ces situations, certaines équipes proposent la mise en place d'un circuit extracorporel associant une pompe centrifuge et un oxygénateur à membrane, réalisant une assistance pulmonaire totale (oxygénation et épuration du CO<sub>2</sub> du sang) ou ECMO pour *extracorporeal membrane oxygenation* [14–16]. Le but de l'ECMO est alors de mettre le poumon au repos et ainsi de minimiser le traumatisme induit par la VM. En pédiatrie, l'ECMO est devenue le standard du traitement des SDRA qui ne répondent pas au traitement conventionnel, permettant d'obtenir des survies de l'ordre de 70 à 80 % [17]. Par contre, les résultats obtenus à ce jour avec l'ECMO chez l'adulte ont été décevants, principalement en raison de problèmes techniques et méthodologiques dans la conception et la conduite des essais réalisés. Par ailleurs, les complications liées à la machine étaient particulièrement fréquentes et graves, le plus souvent en raison des hémorragies massives dues à l'anticoagulation profonde et de la faible « biocompatibilité » de ces circuits extracorporels.

Cependant, dans les dernières années, des progrès décisifs ont été réalisés dans la conception et la fabrication des circuits d'ECMO, les rendant plus « biocompatibles », performants et durables. Par ailleurs, le revêtement hépariné des tuyaux, des canules et de la membrane de l'oxygénateur permet maintenant une anticoagulation réduite, limitant ainsi les complications hémorragiques. Enfin, un essai thérapeutique récemment publié (CESAR, Royaume-Uni) utilisant la dernière génération d'ECMO a donné des résultats encourageants [16].

Il existe donc un rationnel technologique, physiopathologique et clinique fort pour évaluer, au moyen d'un essai thérapeutique de puissance suffisante, l'intérêt de la mise en place précoce d'une ECMO dans les formes les plus graves de SDRA de l'adulte. Ce projet s'intègre dans le cadre du réseau REVA (recherche en ventilation artificielle).

## Données de la littérature

### Séries de cas historiques

En 1968, Kolobow et al. développèrent le premier oxygénateur à membrane permettant une circulation extracorporelle de longue durée [18]. La première description de l'utilisation de l'ECMO pour une insuffisance respiratoire chez un malade fut rapportée, en 1971, par Hill et al. [19]. Il s'agissait d'un patient de 24 ans, polytraumatisé qui bénéficia d'une épuration extracorporelle par ECMO pour une durée de 75 heures, permettant ensuite un sevrage de la machine et une guérison. Plusieurs études rétrospectives de cohortes ont, par la suite, été publiées dans la littérature [20–24].

La plus grande étude rétrospective évaluant l'ECMO dans le SDRA sévère a été rapportée par l'équipe de Bartlett de l'Université du Michigan, qui a observé une survie de 52 % chez 255 malades adultes traités par ECMO entre 1989 et 2004 [17,25]. Une autre série rétrospective a rapporté l'expérience du centre de Freiburg dans les années 1990 [21]. Les résultats de ce groupe montraient une survie de 55 % chez les patients ayant reçu une assistance par ECMO et de 61 % chez les patients n'ayant pas reçu le dispositif. Cependant, il faut souligner que les patients ayant reçu une ECMO présentaient des critères de gravité très supérieurs. De même, Lewandowski et al. [22] ont observé une survie de 55 % dans un groupe de malade souffrant de SDRA sévère et ayant bénéficié d'une ECMO à titre compassionnel, alors que la survie était de 89 % pour les malades moins sévères n'ayant pas reçu le dispositif. Enfin, plus récemment, Beiderlinden et al. [23] a rapporté l'expérience du centre d'Essen en Allemagne. Dans cette série, sur 150 malades souffrant de SDRA (âge moyen 42 ans et IGS II moyen à 45), 32 avaient bénéficié d'une ECMO au titre de thérapeutique de sauvetage. De même que dans les deux séries précédemment rapportées, les malades ayant reçu une ECMO avaient une sévérité à la fois pulmonaire et générale très supérieure, expliquant la survie inférieure dans le groupe ECMO (53 vs 71 %). De manière intéressante, une analyse de régression logistique montrait que le fait de recevoir une ECMO n'était pas associé de manière indépendante à une mortalité plus importante.

Enfin, très récemment, le groupe collaboratif Australie–Nouvelle-Zélande (ANZICS) a rapporté son expérience de l'ECMO pour les SRDA réfractaires survenant dans le cadre de la pandémie de grippe A H1N1 [26]. Parmi les 68 malades ayant bénéficié de l'implantation du dispositif, 79 % étaient en vie au moment de la publication des résultats, pour une population de malade présentant des signes d'extrême gravité clinique au moment de la prise en charge initiale (rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> médian à 56 mmHg, malgré une pression télé-expiratoire positive (PEP) médiane à 18 cmH<sub>2</sub>O et un score de Murray médian à 3,8).

### Résultats des études randomisées

La première étude randomisée évaluant l'ECMO dans le SDRA a été conduite par le NIH, aux États-Unis, dans les années 1970. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, conduite sur une cohorte de 90 patients qui présentaient un SDRA sévère et réfractaire aux techniques de ventilation conventionnelle [27]. Le circuit d'ECMO fonctionnait sur le mode veinoartériel. La survie des patients dans cet essai était extrêmement faible (< 10 %), et l'essai ne mettait pas en évidence d'amélioration avec l'ECMO. Cependant, cette étude est maintenant très ancienne, et son protocole souffrait de limites méthodologiques importantes. Ainsi, il n'était pas mis en pratique de ventilation protectrice dans le groupe ECMO, ce qui avait entraîné l'apparition de complications barotraumatiques sévères. Par ailleurs, en cas d'échec d'amélioration après cinq jours, l'ECMO était retirée, ce qui écartait la possibilité d'une amélioration clinique retardée. Troisièmement, les patients étaient enrôlés dans l'essai après une longue période de VM, et il a été démontré que la mortalité des patients qui reçoivent une ECMO est liée de façon très significative au nombre de jours de VM avant la mise en place du dispositif [25]. En effet, le bénéfice attendu de la technique est de pouvoir mettre rapidement le poumon au repos grâce à une ventilation extrêmement protectrice, et ce, avant que la maladie n'évolue vers une fibrose destructrice. Quatrièmement, il y avait dans cet essai une incidence extrêmement importante de complications hémorragiques, probablement en rapport avec une anticoagulation très excessive. Enfin, les centres ayant inclus les malades dans cet essai avaient une expérience limitée de cette technique. À la suite de cet essai, l'implantation d'ECMO pour les SDRA les plus sévères a fortement diminué.

Une autre étude fut réalisée au début des années 1990 dans l'Utah par Morris et al. [28]. Il s'agissait d'une étude randomisée, contrôlée, monocentrique utilisant un dispositif d'épuration du monoxyde de carbone (ECCO2R). Une fois encore, les résultats ne furent pas en faveur de cette forme d'assistance respiratoire, puisque l'étude fut arrêtée pour futilité après l'inclusion de seulement 40 patients. Il est à noter que le débit sur le système ECCO2R était significativement plus bas que ce qui peut être réalisé avec un dispositif d'ECMO conventionnelle et que l'équipe qui réalisa cet essai avait, en tout cas au moins au début de l'étude, une faible expérience avec ce dispositif. Par ailleurs, une anticoagulation probablement excessive était également la cause de nombreuses complications hémorragiques dans cette étude (30 % des malades devant être sevrés du dispositif pour cette raison).

L'essai le plus récent CESAR a été conduit au Royaume-Uni, de 2001 à 2006 [16]. Les critères de sélection des malades étaient un SDRA grave caractérisé par un score de Murray  $\geq 3$  ou une hypercapnie non compensée (pH < 7,20).

Les malades qui étaient randomisés dans le groupe ECMO étaient tous transférés dans un seul centre (Glenfield, Leicester), tandis que les malades randomisés dans le groupe témoin étaient traités de manière conventionnelle dans le centre d'origine. Le critère primaire d'évaluation de cet essai était la mortalité ou une invalidité sévère (définie par le fait d'être confiné au lit ou d'être incapable de se laver ou de s'habiller seul) six mois après la randomisation. Parmi les 180 patients randomisés dans 68 centres, 90 ont reçu le traitement conventionnel et 90 une ECMO. Au terme de l'essai, 37 % des patients du groupe ECMO et 53 % des patients du groupe témoin étaient soit décédés, soit sévèrement invalides ( $p = 0,03$  ; risque relatif = 0,69 ; IC 95 % : [0,05–0,97]). Il y avait aussi une tendance proche de la significativité à une réduction de la mortalité à six mois dans le groupe ECMO (37 vs 45 % ;  $p = 0,07$ ). Les patients du groupe conventionnel décédaient, par ailleurs, plus rapidement que les patients ayant bénéficié d'une ECMO (5 versus 15 jours). Cet essai est cependant critiquable à au moins deux niveaux. Premièrement, 22 patients randomisés dans le bras ECMO ne reçurent pas le dispositif (décès durant le transport ou à l'arrivée dans le centre de malades en état extrêmement précaire ou amélioration significative pour d'autres malades). L'autre problème méthodologique majeur de cet essai était l'absence de standardisation de la VM dans le groupe témoin, où il était conseillé aux médecins prenant en charge les malades d'adopter une stratégie de ventilation protectrice sans plus de précisions. D'ailleurs, le temps passé avec une VM « protectrice » était nettement supérieur dans le bras ECMO.

### Pourquoi un nouvel essai ?

La lecture critique des études randomisées ainsi que des séries de cas rapportées dans la littérature à ce jour fait apparaître des biais technologiques et méthodologiques pour les unes et l'absence de groupe témoin pour les autres. Il faut également souligner que les études les plus récentes révèlent que la mortalité des SDRA les plus sévères, définis par une hypoxémie ou une hypercapnie réfractaire lors de la prise en charge initiale et traités conventionnellement, est encore extrêmement élevée, supérieure à 60 % [1,9]. Les deux premiers essais randomisés étaient décevants, mais il est à noter qu'ils avaient été conduits il y a maintenant de nombreuses années avec une technologie qui n'était probablement pas mature. En particulier, la faible biocompatibilité des matériels utilisés et la nécessité de l'emploi d'une anticoagulation très importante avaient été à l'origine de nombreuses complications hémorragiques, souvent fatales. La dernière étude (CESAR) donnait néanmoins des résultats encourageants même si des limites méthodologiques importantes ont été signalées concernant cet essai [16].

Or, l'évolution technologique du matériel a été extrêmement rapide et importante dans les dernières années, les

nouveaux circuits d'ECMO étant maintenant plus biocompatibles, activant moins les cascades de l'inflammation et de la coagulation et nécessitant des doses réduites d'anticoagulants [14]. Par ailleurs, la mise en place très précoce d'une ECMO en cas de SDRA grave ne répondant pas rapidement aux thérapeutiques adjuvantes semblait permettre de mettre rapidement les poumons au repos, de minimiser de manière très significative les traumatismes induits par la VM et ainsi de prévenir l'évolution de la maladie vers une fibrose destructrice [6,7].

À la lumière de ces études, il apparaît désormais nécessaire de conduire un nouvel essai optimisant les traitements reçus, à la fois dans le bras ECMO et dans le bras traitement conventionnel. Pour les malades du groupe ECMO, il est nécessaire de mettre en place le plus rapidement possible le dispositif à partir du moment où le patient présente les critères d'inclusion dans l'essai, avant que les lésions inflammatoires dues à la maladie n'évoluent vers une fibrose détruisant définitivement le parenchyme pulmonaire. En effet, la stratégie de transport vers un centre de référence comporte des risques majeurs et compromet gravement les résultats de la technique. Par contre, il est possible de projeter une équipe mobile d'assistance circulatoire (UMAC) pour mettre en place le dispositif sur site et de transférer le patient dans un deuxième temps vers un centre plus expérimenté. Pour minimiser les complications liées à la technique, une anticoagulation plus limitée que celle utilisée par le passé est maintenant possible. En effet, le traitement héparinique de surface des canules et de l'oxygénéateur à membrane permet de fortement diminuer le traitement anticoagulant par héparine. Il n'est par ailleurs plus nécessaire de réaliser un bolus d'héparine lors de la mise en place du dispositif. Enfin, il faut optimiser la ventilation des malades du groupe témoin, en bénéficiant de l'expérience des essais randomisés réalisés ces dernières années : réduction du volume courant ( $V_t$ ) à 6 ml/kg de poids corporel, adoption d'une stratégie de recrutement pulmonaire maximal tout en minimisant le traumatisme induit par la VM.

En conclusion, il existe un rationnel technologique, physiopathologique et clinique pour tester, avec un essai multicentrique de puissance suffisante, dans des centres rompus à la mise en place et à la surveillance du système, le bénéfice de la mise en place précoce d'une ECMO de dernière génération dans les SDRA les plus sévères.

## Hypothèses testées et type d'étude

### Hypothèses testées

L'ECMO, instituée précocement après la constitution d'un SDRA n'évoluant pas favorablement après trois à six heures

de prise en charge ventilatoire optimisée et de traitement médical maximal, permettrait de réduire la morbidité et la mortalité associées à la maladie.

### Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, comparative, réalisée en ouvert sur deux groupes parallèles de malades ayant développé un SDRA sévère, un groupe expérimental utilisant l'ECMO précoce et un groupe témoin avec une prise en charge ventilatoire conventionnelle (traitement usuel).

### Critères de sélection des personnes

#### Critères d'inclusion

Pour être éligibles, les patients doivent remplir les critères suivants :

- SDRA défini selon les critères suivants [2] :
  - intubation et VM  $\leq 6$  jours ;
  - opacités radiologiques pulmonaires bilatérales compatibles avec un œdème pulmonaire lésionnel ;
  - rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg ;
  - absence d'évidence clinique d'élévation de la pression auriculaire gauche et/ou pression artérielle pulmonaire d'occlusion  $\leq 18$  mmHg ;
- l'un des trois critères de gravité suivants :
  - rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$  mmHg, avec  $\text{FiO}_2 \geq 80$  % pendant plus de trois heures malgré une optimisation de la VM et éventuellement le recours aux thérapeutiques adjuvantes habituelles (NO, décubitus ventral, ventilation HFO, almitrine) *ou* ;
  - rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$  mmHg, avec  $\text{FiO}_2 \geq 80$  % pendant plus de six heures malgré une optimisation de la VM et éventuellement le recours aux thérapeutiques adjuvantes habituelles (NO, décubitus ventral, ventilation HFO, almitrine) *ou* ;
  - $\text{pH} < 7,25$  pendant plus de six heures (malgré l'augmentation de la fréquence respiratoire jusqu'à 35/min) résultant de la réduction du  $V_t$  et de la PEP pour maintenir la pression de plateau ( $\text{P}_{\text{plat}} \leq 32$   $\text{cmH}_2\text{O}$  (en réduisant d'abord le  $V_t$  par palier de 1 ml/kg jusqu'à 4 ml/kg de poids théorique idéal puis en réduisant la PEP à un minimum de 8  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) ;
- obtention du consentement d'un proche ou de la personne de confiance. En l'absence de présence d'un proche ou de la personne de confiance dans les délais définis ci-dessus, le patient sera randomisé selon la formule du consentement d'urgence. Le consentement pour la poursuite de la

recherche sera demandé au patient dès que son état le permettra.

#### Critères de non-inclusion

- Intubation et VM  $\geq 7$  jours ;
- âge  $< 18$  ans ;
- femme enceinte ;
- poids  $> 1$  kg/cm ou index de masse corporelle  $> 45$   $\text{kg/m}^2$  ;
- insuffisance respiratoire chronique traitée par oxygénothérapie de longue durée et/ou assistance respiratoire au long cours ;
- insuffisance cardiaque sévère ou choc cardiogénique imposant la mise en place d'une ECMO veinoartérielle ;
- antécédent de thrombopénie immunoallergique due à l'héparine ;
- pathologie hématologique engageant le pronostic vital à court terme ;
- patient moribond le jour du tirage au sort ou bien score IGS II  $> 90$  ;
- coma non médicamenteux secondaire à un arrêt cardiorespiratoire ;
- une pathologie neurologique irréversible : engagement cérébral, tracé EEG plat... ;
- décision de limitation des thérapeutiques ;
- abord veineux fémoral ou du territoire cave supérieur par canule d'ECMO impossible.

### Plan expérimental

L'essai nécessite l'application rigoureuse du protocole à la fois dans les traitements et le recueil des données.

À l'issue du tirage au sort, les sujets seront randomisés dans le groupe ECMO précoce ou dans le groupe VM conventionnelle.

#### Groupe ECMO précoce

##### *Centres investigateurs ne disposant pas de la capacité de mettre en place une ECMO*

Certains centres de l'étude ne disposent pas localement du support technique permettant la mise en place d'une ECMO veinoaveineuse. Lorsqu'un patient remplira les critères d'inclusion dans l'un de ces centres, l'UMAC sera contactée en urgence et le patient ne pourra être effectivement randomisé que si cette UMAC peut se déplacer dans un délai de moins de deux heures vers ce centre investigateur.

Dans le cas d'une randomisation dans le groupe ECMO, l'UMAC se déplacera rapidement vers le centre investigateur pour mettre en place l'ECMO veinoaveineuse, et le

malade sera ensuite transporté par Samu vers l'un des services investigateurs disposant du support technique permettant la gestion et la surveillance du malade sous ECMO.

### *Mise en place de l'ECMO*

L'assistance par ECMO veineveineuse sera mise en place selon les modalités suivantes. La compagnie Maquet fournira les canules HLS pour le protocole (PAL 15–23 Fr et veineuse PVL 21–29 Fr). Les canules seront insérées par voie percutanée : une large canule de décharge dans une veine fémorale jusque dans la veine cave inférieure et la canule de réinjection du sang oxygéné par la veine jugulaire interne droite dans le territoire cave supérieur. Si le territoire jugulaire interne droit n'est pas disponible, il est préférable de placer la canule de réinjection dans la veine fémorale controlatérale à la canule de décharge, son extrémité remontant jusque dans la veine iliaque. Toutefois, d'autres montages des canules sont possibles en fonction de l'habitude des équipes, comme la mise en place d'une canule Avalon Elite® à double canal ou la mise en place d'une canule de décharge basse dans la veine cave inférieure, avec réinjection du sang oxygéné par la veine fémorale controlatérale jusque dans l'OD. Dans cette situation, la mise en place d'une deuxième canule de décharge dans le territoire cave supérieur est le plus souvent nécessaire pour obtenir un débit d'ECMO suffisant. Le diamètre des canules utilisées sera adapté pour obtenir un débit d'ECMO supérieur à 3 l/m<sup>2</sup>. Le circuit d'ECMO utilisé pour le protocole EOLIA sera le Cardiohelp, Maquet. Il comporte une pompe centrifuge, un oxygénateur à membrane et une console d'activation intégrée. En cas d'urgence, un circuit standard de type pompe centrifuge Rotaflow®, Jostra®, Maquet et un oxygénateur à membrane de type Quadrox®, Jostra®, Maquet pourront être utilisés. Le matériel utilisé bénéficie d'un traitement spécifique « Bio-line » comportant un dérivé de l'héparine, améliorant la biocompatibilité et permettant de réduire significativement les doses d'anticoagulants utilisées et donc les risques de saignement. L'injection d'un bolus d'héparine lors de la canulation sera évitée ou limitée à une faible dose (50 UI/kg).

### *Réglage des paramètres de l'ECMO*

Le débit de la pompe et le pourcentage d'oxygène contenu dans le mélange gazeux air–oxygène ventilant la membrane seront ajustés pour obtenir une PaO<sub>2</sub> comprise entre 65 et 90 mmHg et/ou une saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) supérieure à 90 %. Pour cela, le débit de la pompe sera le plus souvent important : supérieur à 3 l/m<sup>2</sup> ou supérieur à 70 % du débit sanguin du malade. Le débit de balayage de la membrane sera ajusté pour maintenir une PaCO<sub>2</sub> inférieure à 45 mmHg. La circulation extracorporelle sera réalisée en normothermie.

### *VM pendant l'assistance par ECMO*

Pour minimiser le traumatisme induit par la VM, les réglages suivants seront appliqués au ventilateur pendant la période initiale d'assistance par ECMO : mode assisté contrôlé, FiO<sub>2</sub> 30–60 %, PEP ≥ 10 cmH<sub>2</sub>O, Vt réduit pour obtenir une Pplat ≤ 20 cmH<sub>2</sub>O, fréquence respiratoire entre 15 et 30/min ou mode airway pressure release ventilation (APRV) avec pression haute ≤ 20 cmH<sub>2</sub>O, PEP ≥ 10 cmH<sub>2</sub>O et FiO<sub>2</sub> 30–60 %. Le sevrage précoce des analgésiques et des sédatifs sera encouragé dans la mesure du possible. En cas de bonne tolérance clinique de la levée de la sédation, le ventilateur pourra être réglé en mode ventilation spontanée + PEP, pour ne pas dépasser une pression inspiratoire totale de 20 cmH<sub>2</sub>O et un V<sub>t</sub> limité à 6 ml/kg de poids théorique idéal.

### *Surveillance de l'ECMO (circuit extracorporel, anticoagulation, complications éventuelles)*

Le circuit d'ECMO sera surveillé de manière pluriquotidienne par l'équipe médicale et paramédicale en charge du malade et au moins une fois toutes les 48 heures par un perfusionniste. La surveillance du circuit et des canules aura pour but de vérifier le fonctionnement correct du dispositif et le dépistage précoce de complications (dépôts de fibrine ou de caillots sur la membrane de l'ECMO, caillots au niveau des canules ou de la pompe, saignement ou signes d'inflammation ou d'infection cutanée au point d'insertion des canules, chute inopinée du débit d'ECMO, apparition de signes cliniques ou biologiques d'hémolyse intravasculaire). En cas de survenue de ce type de complications, une discussion médicochirurgicale sera tenue pour adopter la meilleure attitude thérapeutique.

L'anticoagulation sera réalisée par héparine non fractionnée pour obtenir un temps de céphaline activée (TCA) autour de 1,5 fois le témoin ou une héparinémie entre 0,2 et 0,3 UI/ml. De l'aspirine à dose antiagrégante plaquettaire sera éventuellement prescrite lorsque le taux de plaquettes sera > 100 G/l et en l'absence de saignement. Une association aspirine–clopidogrel est possible si le taux de plaquettes est > 500 G/l ou si les dépôts de fibrine et de caillots surviennent très précocement dans le circuit. L'aspirine sera arrêtée en cas de saignements ou si le taux de plaquettes est < 100 G/l. En cas de saignement majeur non contrôlable immédiatement par un traitement spécifique, l'aspirine et l'héparine seront suspendues.

Une hémolyse intravasculaire sera recherchée en cas d'émission inopinée d'urines foncées ou de dysfonction patente du circuit. Il est proposé de doser au moins une fois toutes les 48 heures l'hémoglobine libre plasmatique et immédiatement en cas de suspicion d'hémolyse liée au circuit.

La membrane et le circuit d'ECMO seront changés dans les circonstances suivantes : défaut d'oxygénation ou d'épuration du CO<sub>2</sub> par la membrane, hémolyse intravasculaire massive liée au dispositif, thrombopénie importante liée au circuit, dépôts importants de fibrine ou de caillots sur la membrane, caillotage de la pompe ou des lignes ou systématiquement après 12 à 15 jours de fonctionnement. Des gaz du sang en sortie d'oxygénateur peuvent être réalisés en cas de doute sur son fonctionnement. En cas d'hypoxémie (PaO<sub>2</sub> < 200 mmHg) en sortie d'oxygénateur malgré une FiO<sub>2</sub> à 100 %, il est proposé de changer le circuit.

Le seuil transfusionnel sera maintenu entre 7 et 8 g/dl (en ciblant un seuil plus élevé autour de 10 g/dl en cas hypoxémie persistante malgré un fonctionnement optimal de l'ECMO), et la transfusion de plaquettes est découragée, sauf en cas de thrombopénie majeure avec présence de saignements.

Il sera éventuellement possible de brancher un circuit d'épuration extrarénale sur le circuit d'ECMO sous stricte surveillance des perfusionnistes, pour prévenir toute embolie gazeuse.

En cas de défaillance cardiogénique compliquant secondairement le SDRA, une ECMO veinoartérielle pourra être mise en place, la canule de décharge insérée dans la veine fémorale jusqu'à l'oreillette droite et la canule de réinjection dans l'artère fémorale. Dans cette éventualité, une attention particulière sera portée à la récupération éventuelle de la fonction ventriculaire gauche. En effet, en cas d'éjection spontanée du cœur natif, un flux compétitif peut naître entre l'ECMO et le débit propre généré par le VG. Une hypoxie majeure de la partie supérieure de l'organisme peut alors se constituer en raison de l'éjection par le VG d'un sang très désaturé en oxygène du fait de l'atteinte lésionnelle pulmonaire. Il faudra alors de nouveau transformer l'assistance veinoartérielle en assistance veinoveineuse.

### **Critères de sevrabilité et sevrage de l'ECMO**

Le sevrage de l'ECMO sera entrepris lorsqu'une amélioration clinique, radiologique, gazométrique et de la compliance pulmonaire sera manifeste. Une épreuve de sevrage de l'ECMO sera réalisée en arrêtant la ventilation de la membrane et en ajustant la FiO<sub>2</sub> de l'ECMO à 21 % et le débit d'assistance à 2–2,5 l/min pendant au moins une heure. En cas d'épreuve de sevrage prolongée, l'oxygénateur à membrane sera balayé par l'admission de mélange gazeux à fort débit toutes les heures pendant 30 secondes. Le retrait du dispositif sera opéré si les gaz du sang montrent une PaO<sub>2</sub> supérieure à 70 mmHg, avec une FiO<sub>2</sub> sur le respirateur < 60 % et une Pplat inspiratoire < 30 cmH<sub>2</sub>O et s'il n'apparaît pas de signes de cœur pulmonaire aigu à l'échographie cardiaque.

### **VM après le sevrage de l'ECMO**

On utilisera le protocole décrit ci-après pour les malades randomisés dans le groupe « témoin ».

#### **Sevrage de la VM**

On utilisera le protocole décrit ci-après pour les malades randomisés dans le groupe « témoin ».

#### **Récidive du SDRA**

Les consignes de l'étude seront appliquées jusqu'au sevrage de la VM (défini par le maintien en ventilation spontanée pendant plus de 24 heures). En cas de récurrence de SDRA sévère après le sevrage de l'ECMO, et si le malade répond de nouveau aux critères d'inclusion, on procédera à la mise en place d'une nouvelle ECMO. Les paramètres de réglage de la VM seront les mêmes que ceux définis ci-dessus pour le premier épisode.

### **Groupe VM conventionnelle**

#### **Volume courant, mode ventilatoire**

Le volume courant sera établi à 6 ml/kg en utilisant, pour ce calcul, le poids idéal théorique obtenu à l'aide de la formule suivante :  $P = X + 0,91 [taille \text{ (en cm)} - 152,4]$ , avec  $X = 50$  pour les hommes et 45,5 pour les femmes.

La ventilation assistée contrôlée (VAC) sera utilisée jusqu'à obtention des critères de sevrage. Le débit inspiratoire sera réglé entre 50 et 70 l/min. La durée de la pause téléinspiratoire sera réglée entre 0 et 0,5 seconde.

Le ventilateur utilisé devra être muni d'une compensation automatique de la compliance du circuit (gaz compressible).

#### **Réglage de la pression téléexpiratoire positive PEP**

La PEP sera réglée de telle sorte que la Pplat, mesurée lors d'occlusions téléinspiratoires de 0,2 à 0,5 seconde, soit comprise entre les limites suivantes :  $28 \text{ cm H}_2\text{O} \leq Pplat \leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ . Chez les patients, chez qui, cette méthode n'est pas applicable (patients présentant une activité musculaire respiratoire notable), la PEPtot totale sera estimée à partir de la formule  $PEP_{tot} = PEP_{int} \text{ (intrinsic)} + PEP_{ext} \text{ (extrinsic)}$ , la PEPint étant estimée selon la règle indiquée dans le Tableau 1. Cette estimation vise à prendre en compte les niveaux significatifs de PEPint induits par les fréquences respiratoires rapides et se fonde sur les données rapportées par Richard et al. et Durante et al. [29,30].

Si la Pplat reste < 28 cmH<sub>2</sub>O malgré une PEP résultant en une PEPtot de 20 cmH<sub>2</sub>O, la PEP ne sera pas augmentée au-delà. Si les objectifs d'oxygénation (cf. infra) ne sont pas

atteints malgré une  $FiO_2$  de 100 % et une PEP résultant à une Pplat de 30 cmH<sub>2</sub>O, éventuellement associée au NO inhalé et/ou au décubitus ventral, et/ou à l'almitrine intraveineuse, la PEP pourra être augmentée à condition de maintenir la Pplat  $\leq$  32 cmH<sub>2</sub>O

### Objectifs d'oxygénation et $FiO_2$

La  $FiO_2$  sera adaptée pour obtenir les objectifs d'oxygénation suivants :

- 88 %  $\leq$  SpO<sub>2</sub>  $\leq$  95 % ;
- 55 mmHg  $\leq$  PaO<sub>2</sub>  $\leq$  80 mmHg.

Quand la PaO<sub>2</sub> sera disponible (mesure des gaz du sang), elle primera sur la SpO<sub>2</sub>.

Quand ces objectifs ne pourront être atteints pendant au moins une heure malgré une  $FiO_2 \geq 80$  % les traitements adjuvants suivants pourront être utilisés : décubitus ventral, manœuvres de recrutement, NO inhalé, almitrine intraveineuse. Le recours à ces traitements ne modifiera pas les réglages de la PEP et du volume courant. La nécessité de maintenir ces traitements sera réévaluée au moins une fois par jour.

### Objectifs de pH et fréquence respiratoire

La fréquence respiratoire sera maintenue inférieure ou égale à 35/min et adaptée de façon à obtenir une PaCO<sub>2</sub> telle que le pH artériel soit compris entre les limites suivantes : 7,30 < pH < 7,45. Lors du réglage initial du respirateur, après inclusion dans l'étude, la fréquence respiratoire sera réglée pour obtenir une ventilation minute égale à celle mesurée avant l'inclusion.

Si, malgré une fréquence respiratoire de 35/min, le pH reste < 7,30, une perfusion de bicarbonate de sodium pourra être administrée. Si le pH reste < 7,15 avec une PaCO<sub>2</sub> > 35 mmHg, le V<sub>t</sub> pourra être augmenté par paliers de 1 ml/kg jusqu'à 8 ml/kg pour obtenir un pH  $\geq$  7,15, à condi-

tion de que la PaCO<sub>2</sub> reste  $\geq$  35 mmHg et que la Pplat reste < 32 cmH<sub>2</sub>O, au besoin en diminuant le niveau de PEP jusqu'à 5 cmH<sub>2</sub>O.

Si, malgré un V<sub>t</sub> de 6 ml/kg, la Pplat est > 30 cmH<sub>2</sub>O, la PEP sera réduite jusqu'à 5 cmH<sub>2</sub>O. Si malgré un V<sub>t</sub> de 6 ml/kg et une PEP de 5 cmH<sub>2</sub>O, la Pplat reste > 32 cmH<sub>2</sub>O, le V<sub>t</sub> sera diminué par paliers de 1 ml/kg, jusqu'à 4 ml/kg, à condition de maintenir le pH  $\geq$  7,15.

### Humidification des gaz inspirés et aspirations trachéales

L'humidification des gaz inspirés sera assurée par un humidificateur chauffant.

Afin de prévenir un éventuel dérecrutement alvéolaire, les aspirations trachéales seront réalisées sans déconnexion du ventilateur soit au moyen d'un système clos, soit à l'aide d'une sonde d'aspiration conventionnelle introduite au travers de l'opercule du raccord annelé.

### Traitements adjuvants et corticothérapie

Les traitements adjuvants suivants : NO inhalé, décubitus ventral, manœuvres de recrutement, almitrine intraveineuse, pourront être utilisés si la PaO<sub>2</sub> reste < 55 mmHg ou si la SaO<sub>2</sub> reste < 88 % pendant plus d'une heure malgré une  $FiO_2 \geq 80$  % et le niveau de PEP<sub>tot</sub> maximal autorisé. Les modalités précises d'utilisation de ces traitements seront laissées à la discrétion du clinicien responsable. Leur nécessité devra être réévaluée au moins une fois par jour.

L'administration d'une corticothérapie est laissée au libre choix du clinicien responsable.

Le recours à ces traitements sera indiqué dans le cahier d'observation.

### Manœuvres de recrutement

Les manœuvres de recrutement sont éventuellement possibles en cas d'hypoxémie profonde et persistante. Si, au cas par cas, le clinicien responsable juge qu'une manœuvre de recrutement pourrait être utile et nécessaire, il pourra la réaliser selon la modalité de son choix. Le recours à ces manœuvres sera colligé dans le cahier d'observation.

### Prise en charge hémodynamique

Les modalités de la prise en charge hémodynamique des patients inclus dans l'étude seront laissées au libre choix du clinicien. En règle générale et sauf hypovolémie patente, les niveaux élevés de PEP sont assez bien tolérés au plan hémodynamique quand ils sont associés à un V<sub>t</sub> réduit. Si, lors du réglage initial de la PEP, survient une chute de plus de 20 % de la pression artérielle moyenne persistante malgré une expansion volémique d'au moins 1 000 ml et la

**Tableau 1** Règle d'estimation de la PEP intrinsèque chez les patients, chez qui, elle n'est pas mesurable par la méthode de l'occlusion téléexpiratoire (patients présentant une activité musculaire respiratoire notable)

Fréquence respiratoire mesurée (cycles/min)	PEP intrinsèque estimée (cmH <sub>2</sub> O)
$\leq 19$	0
20 à 24	1
25 à 29	2
$\geq 30$	4

perfusion d'une catécholamine, la PEP pourra être réduite par palier de 2 cmH<sub>2</sub>O jusqu'à un minimum de 12 cmH<sub>2</sub>O. Un nouvel essai d'augmentation du niveau de PEP sera réévalué dans les 12 heures.

### Sédation–paralysie

Les médicaments utilisés pour la sédation (benzodiazépines, propofol, morphiniques) et la curarisation seront laissés au libre choix du clinicien. Leurs posologies seront réévaluées au moins une fois par jour et adaptées pour obtenir une fréquence respiratoire < 35/min et une bonne adaptation du patient au ventilateur.

### Stratégie de sevrage de la VM

Le sevrage de la VM pourra être débuté lorsque le clinicien responsable le jugera opportun. Un test de « sevrabilité » devra être réalisé une fois par jour chez tous les patients ventilés, avec une FiO<sub>2</sub> ≤ 60 %. La PEP sera progressivement (sur 20 à 30 minutes) diminuée jusqu'à 5 cmH<sub>2</sub>O. Si, au cours de cette manœuvre, survient une désaturation (SpO<sub>2</sub> < 88 %) persistante (> 5 minutes) malgré une éventuelle augmentation de la FiO<sub>2</sub> jusqu'à 60 %, les réglages antérieurs de PEP et de FiO<sub>2</sub> seront réinstitué. Si tel n'est pas le cas, des gaz du sang seront réalisés 10 à 20 minutes après l'établissement de la PEP à 5 cmH<sub>2</sub>O. Si, dans ces conditions (PEP = 5 cmH<sub>2</sub>O, et FiO<sub>2</sub> comprise entre 30 et 60 %), le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> est ≥ 200 mmHg, le patient sera considéré comme « potentiellement sevrable ». Si tel n'est pas le cas, les réglages antérieurs de PEP et de FiO<sub>2</sub> seront réinstitué. La poursuite de la VM des patients « potentiellement sevrables » sera réalisée en ventilation assistée contrôlée (VAC) ou en aide inspiratoire (AI) et réglée pour obtenir un V<sub>t</sub> < 10 ml/kg, une Pplat (VAC) ou une AI < 30 cmH<sub>2</sub>O et une fréquence respiratoire ≤ 35/min avec une PEP de 5 cmH<sub>2</sub>O et une FiO<sub>2</sub> ≤ 50 %. Si, dans ces conditions, une désaturation (SpO<sub>2</sub> < 88 %) prolongée (> 15 minutes) survient, les réglages de PEP et de FiO<sub>2</sub> seront à nouveau établis selon les critères prévus pour la phase initiale dans le bras considéré. Les patients « potentiellement sevrables », réunissant les prérequis à l'épreuve de ventilation spontanée indiqués dans le Tableau 2, devront bénéficier d'une épreuve de ventilation spontanée dans les 24 heures suivant le moment où ils auront satisfait pour la première fois ces critères. Les épreuves de ventilation spontanée seront réalisées sur pièce en T ou en AI à +7 cmH<sub>2</sub>O. Cette épreuve devra être répétée tous les jours jusqu'à l'extubation, tant que les prérequis à l'épreuve de ventilation spontanée seront réunis. La conduite du sevrage et la décision d'extubation seront laissées au libre choix du clinicien. La décision de réaliser une trachéotomie et la date de celle-ci seront laissées au libre choix du clinicien.

### Pneumothorax

En cas de survenue d'un pneumothorax (drainé ou non) au cours de l'étude, le réglage de la PEP sera laissé au libre choix du clinicien, tant que le pneumothorax et/ou le drain thoracique seront présents. Les autres paramètres ventilatoires, les objectifs d'oxygénation et de pH, la sédation et le sevrage seront conduits selon les recommandations de l'étude.

### Récidive de SDR

Les consignes de l'étude seront appliquées jusqu'au sevrage de la VM (défini par le maintien en ventilation spontanée pendant plus de 24 heures). En cas de récurrence de SDR après le sevrage de la VM, les paramètres de réglage de la VM seront les mêmes que ceux définis ci-dessus pour le premier épisode.

### Procédure de sauvetage en cas de SDR avec hypoxémie réfractaire

En cas d'hypoxémie réfractaire définie par les conditions ci-après, la mise en place d'une ECMO veino-veineuse (*cross-over* du bras témoin vers l'ECMO) pourra être discutée par l'équipe en charge du malade, si celui-ci ne présente pas de défaillance multiviscérale sévère.

L'hypoxémie ne sera caractérisée de réfractaire que si les conditions suivantes sont réunies :

- SaO<sub>2</sub> < 80 % pendant plus de six heures ;
- ce, malgré le recours *obligatoire* aux mesures adjonctives suivantes : manœuvre de recrutement, utilisation de NO et mise en décubitus ventral.

### Critères de jugement

#### Critère principal

Le critère de jugement principal sera le taux de mortalité à j60 (j1 est le jour de la randomisation).

**Tableau 2** Prérequis à l'épreuve de ventilation spontanée

<p>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &gt; 200 mmHg avec PEP ≤ 5 cm H<sub>2</sub>O : patients « potentiellement sevrables »</p> <p>Absence ou faibles doses de vasopresseur</p> <p>Absence de sédation intraveineuse continue (faibles doses de sédatifs possibles)</p> <p>Réponse adaptée aux ordres simples</p> <p>Toux lors des aspirations trachéales</p>
--

## Critères secondaires

- La mortalité à j30 et à j90, la mortalité en réanimation et hospitalière ;
- la probabilité de survie jusqu'à j60 ;
- la durée totale de VM et le nombre de jours sans VM entre l'inclusion et j60 ;
- la durée totale du soutien hémodynamique par catécholamine et le nombre de jours sans soutien hémodynamique entre l'inclusion et j60 ;
- le nombre de jours avec défaillances d'organes définies par le score SOFA et le nombre de jours sans défaillances d'organes entre l'inclusion et j60 ;
- la durée totale de l'épuration extrarénale et le nombre de jours sans épuration extrarénale entre l'inclusion et j60 ;
- la durée de séjour en réanimation ;
- la durée totale d'hospitalisation ;
- le taux de pneumothorax entre l'inclusion et j60 ;
- le taux d'accidents vasculaires cérébraux entre l'inclusion et j60 ;
- le nombre d'unités de globules rouges transfusées ;
- le taux d'infections du site d'insertions des canules d'ECMO, de pneumonies acquises sous VM et de complications hémorragiques graves entre l'inclusion et j60 ;
- la probabilité de survie jusqu'à j60 et la mortalité à j30, à j60 et à j90 ajustées sur l'étiologie du SDRA, les comorbidités, l'âge, la durée de VM et la sévérité de la maladie à l'inclusion.

## Méthodologie statistique

### Nombre de sujets nécessaires

Le critère principal d'évaluation est le taux de mortalité à j60 (j1 étant le jour de la randomisation). Les deux groupes seront comparés par le test du  $\chi^2$ . On n'attend en effet aucun perdu de vue sur la période des deux mois suivant la randomisation. Le taux de mortalité élevé de la pathologie (60 %) justifie de mettre en œuvre tous les efforts pour une conclusion rapide et donc le recours à un plan expérimental séquentiel. Le taux attendu de mortalité à deux mois est de 60 % dans le groupe VM conventionnelle et de 40 % dans le groupe ECMO précoce. On estime à 5 % au maximum la proportion de patients du groupe traitement conventionnel qui bénéficieraient d'une procédure de sauvetage en cas de SDRA avec hypoxémie réfractaire. Le taux de mortalité chez ces patients ne peut être < 40 % (taux de mortalité dans le groupe ECMO précoce). Le taux de mortalité attendu chez les patients randomisés dans le groupe traitement conventionnel est donc de 59 %. Pour une puissance de 80 % et un risque de première espèce de 5 %, les caractéristiques de l'étude, calculées sur la base du test triangulaire, sont les suivantes : l'espérance du nombre de

sujets à inclure est de 146, le nombre maximum de 331 et la probabilité d'arrêter l'étude avant d'avoir inclus 220 sujets de 90 %.

### Analyses statistiques

Toutes les analyses seront réalisées en intention de traiter. Tous les tests seront bilatéraux et conduits au seuil de 5 %. Un patient bénéficiant d'une ECMO de sauvetage restera affecté au groupe traitement conventionnel.

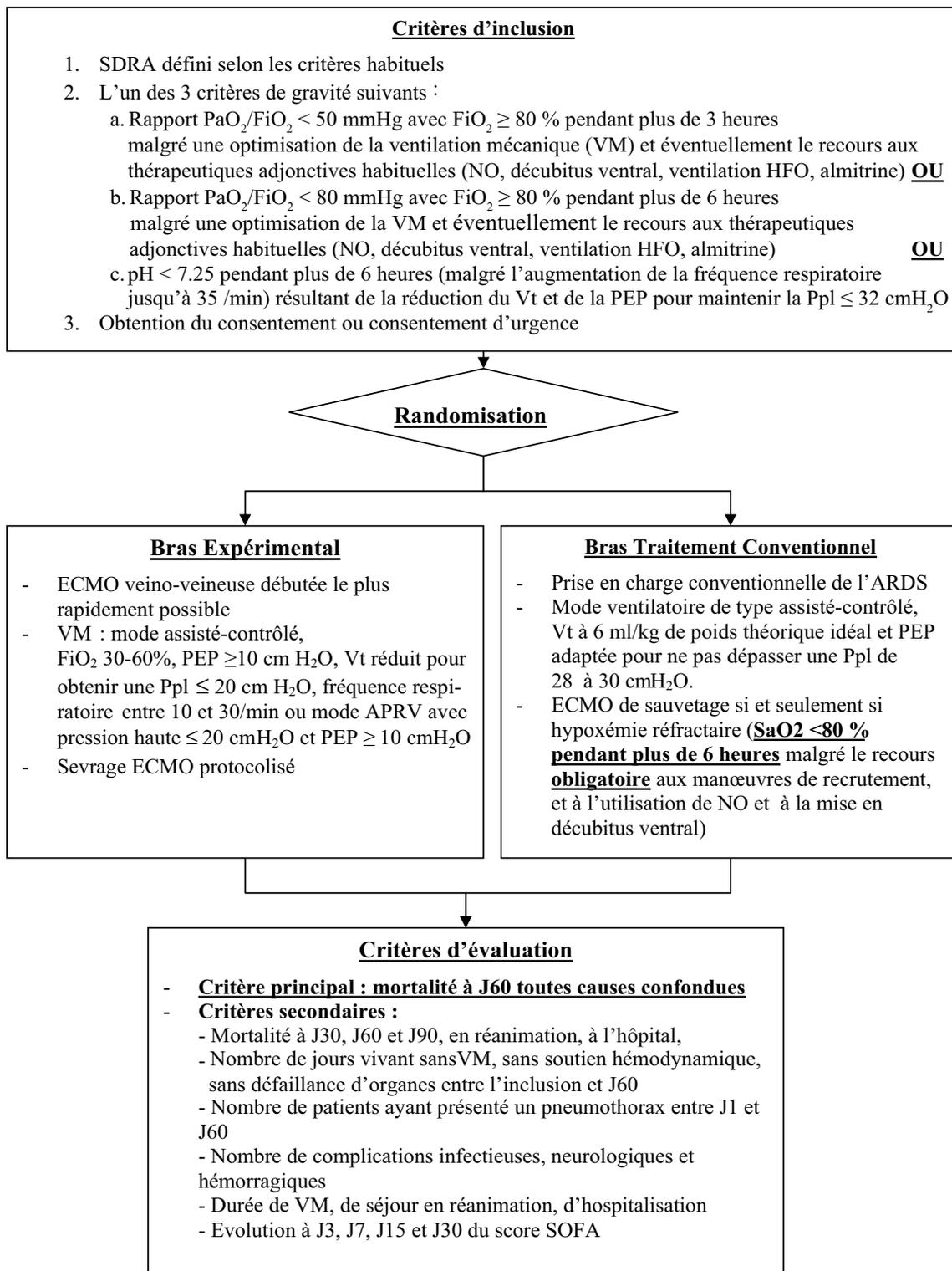
### Analyse principale

La première analyse est prévue après l'inclusion de 60 sujets. Les analyses suivantes seront planifiées, tous les 20 sujets inclus.

À chaque évaluation, les statistiques Z et V seront calculées. Si le point de coordonnées (V, Z) est situé à l'intérieur du triangle, une analyse sera planifiée après l'inclusion de 20 patients supplémentaires. Si le point traverse la frontière supérieure du triangle, on conclura à la supériorité de l'ECMO. Si le point traverse la frontière inférieure du triangle, on accepte l'hypothèse nulle, c'est-à-dire l'absence de différence entre les deux groupes. Dans les deux cas, l'essai sera arrêté.

### Analyses secondaires

- Les délais de survie dans les trois mois qui suivent la randomisation seront comparés par le test du log-rank. La date d'origine du délai de survie sera la date de randomisation. Dans un second temps, les survies dans chacun des deux groupes seront comparées après ajustement sur l'âge du malade, la durée de VM avant l'inclusion, l'étiologie du SDRA, les comorbidités et la sévérité de la maladie à l'inclusion au moyen du modèle de régression de Cox. Si le nombre d'événements le permet, on pourra tester au moyen d'un terme d'interaction l'hypothèse d'un effet différent selon que l'ECMO a été réalisée précocement ou tardivement (ECMO de sauvetage) ;
- les durées totales de ventilation mécanique et de soutien hémodynamique par catécholamine seront comparées par le test du log-rank ;
- les nombres de jours sans VM entre la randomisation et j60 et les nombres de jours sans soutien hémodynamique entre l'inclusion et j60 seront comparés par le test non paramétrique de Mann-Whitney ;
- les nombres de jours avec défaillances d'organes définies par le score SOFA et les nombres de jours sans



**Fig. 1** Plan expérimental de l'essai EOLIA. APRV : airway pressure release ventilation ; ECMO : extracorporeal membrane oxygenation ; HFO : oscillations à haute fréquence ; PEP : pression télé-expiratoire positive ; Ppl : pression de plateau ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; VM : ventilation mécanique

- défaillances d'organes entre l'inclusion et j60 seront comparés par le test non paramétrique de Mann-Whitney ;
- les durées de séjour en réanimation et les durées totales d'hospitalisation seront comparées par le test du log-rank. Les patients décédés en réanimation ou à l'hôpital seront censurés à la date de décès ;
  - les incidences de survenue d'un pneumothorax, d'une infection du site de canulation de l'ECMO, d'une hémorragie ou d'un accident vasculaire cérébral à j60 seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier ;
  - enfin, une analyse perprotocole (patients ayant été traités effectivement par ECMO) et une analyse considérant les patients du bras témoin ayant reçu une ECMO de sauvetage comme des échecs pour le critère principal d'évaluation (considérés comme décédés le jour de la mise en place de l'ECMO) seront également réalisées sur l'intégralité de la cohorte des malades inclus.

**Investigateurs principaux de l'essai EOLIA** Pr Djillalli Annane (Garches), Pr Elie Azoulay (Paris), Pr Matthew Bachetta (New York, États-Unis), Pr Frédéric Baud (Paris), Pr Laurent Brochard (Paris), Pr Daniel Brodie (New York, États-Unis), Pr Gilles Capellier, (Besançon), Pr Jean Chastre (Paris), Pr Alain Combes (Paris), Pr Jamie Cooper (Melbourne, Australie), Pr Jean-Daniel Chiche (Paris), Pr Jean-Luc Diehl (Paris), Pr Bertrand Guidet (Paris), Pr Claude Guérin (Lyon), Pr Samir Jaber (Montpellier), Pr Pascal Leprince (Paris), Dr Qin Lu (Paris), Pr Yves Le Tulzo (Rennes), Pr Alain Mercat (Angers), Pr Mark Nicholls (Sydney, Australie), Pr Laurent Papazian (Marseille), Pr Vince Pellegrino (Melbourne, Australie), Pr Jean-Damien Ricard (Paris), Pr Christian Richard (Paris), Pr Jean-Christophe Marie Richard (Rouen), Dr Béatrice Riu-Poulenc (Toulouse), Pr Thomas Similowski (Paris), Pr Antoine Vieillard-Baron (Paris), Pr Michel Wolff (Paris).

**Conflit d'intérêt** : aucun.

## Références

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–24
- Rubinfeld GD, Herridge MS (2007) Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 131:554–62
- Dreyfuss D, Ricard JD, Saumon G (2003) On the physiologic and clinical relevance of lung-borne cytokines during ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1467–71
- Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q (2003) Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 31:S285–S95
- Dreyfuss D, Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157:294–323
- Frank JA, Parsons PE, Matthay MA (2006) Pathogenetic significance of biological markers of ventilator-associated lung injury in experimental and clinical studies. *Chest* 130:1906–14
- No authors listed] (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342:1301–8
- Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:646–55
- Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:637–45
- Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al (2007) Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 334:779
- Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al (2006) A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1233–9
- Chan KP, Stewart TE, Mehta S (2007) High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest* 131:1907–16
- Gallart L, Lu Q, Puybasset L, et al (1998) Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. The NO Almitrine Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1770–7
- Schuerer DJ, Kolovos NS, Boyd KV, Coopersmith CM (2008) Extracorporeal membrane oxygenation: current clinical practice, coding, and reimbursement. *Chest* 134:179–84
- Chalwin RP, Moran JL, Graham PL (2008) The role of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of the adult respiratory distress syndrome: review and quantitative analysis. *Anaesth Intensive Care* 36:152–61
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 374:1351–63
- Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, et al (2000) Extracorporeal life support: the University of Michigan experience. *JAMA* 283:904–8
- Kolobow T, Zapol W, Pierce JE, et al (1968) Partial extracorporeal gas exchange in alert newborn lambs with a membrane artificial lung perfused via an A-V shunt for periods up to 96 hours. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 14:328–34
- Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al (1972) Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 286:629–34
- Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, et al (1980) Treatment of acute respiratory failure with low-frequency-positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO<sub>2</sub>. *Lancet* 2:292–4
- Mols G, Loop T, Geiger K, et al (2000) Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg* 180:144–54
- Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, et al (1997) High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 23:819–35
- Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, et al (2006) Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange. *Intensive Care Med* 32:1627–31

24. Brunet F, Mira JP, Belghith M, et al (1994) Extracorporeal carbon dioxide removal technique improves oxygenation without causing overinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1557–62
25. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al (2004) Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 240:595–605; discussion 05–7
26. The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZECMO) Influenza investigators (2009) extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) Acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 302:1888–95
27. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al (1979) Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 242:2193–6
28. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al (1994) Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149:295–305
29. Richard JC, Brochard L, Breton L, et al (2002) Influence of respiratory rate on gas trapping during low volume ventilation of patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 28: 1078–83
30. de Durante G, del Turco M, Rustichini L, et al (2002) ARDSNet lower tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1271–4