

# Résultats de l'assistance respiratoire extracorporelle dans les syndromes de détresse respiratoire aiguë sévères

## Results of Extracorporeal Respiratory Support in the Severe Acute Respiratory Distress Syndrome

A. Combes

© SRLF et Springer-Verlag France 2014

**Résumé** Des avancées majeures ont été réalisées dans la dernière décennie dans la conception des circuits d'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO), et les résultats positifs de l'essai CESAR ont relancé l'intérêt pour la technique chez les malades présentant les formes les plus sévères de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Ces dispositifs ont également été utilisés avec succès lors de la pandémie grippale A(H1N1). Cependant, l'essai CESAR comporte de nombreuses limites méthodologiques, et les résultats des cohortes rétrospectives sont biaisés par la sélection initiale des malades qui ont reçu une ECMO. Avant une diffusion plus large de l'ECMO veino-veineuse pour les formes les plus sévères de SDRA, il apparaît souhaitable d'attendre les résultats d'essais randomisés en cours, dans lesquels l'ECMO est initiée précocement, les malades transférés rapidement sous ECMO vers un centre référent et la ventilation mécanique réglée en accord strict avec les recommandations internationales dans le groupe témoin.

**Mots clés** Syndrome de détresse respiratoire aiguë · Lésions liées à la ventilation · Échanges gazeux

**Abstract** Major technological improvements in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) machines and the positive results of the CESAR trial have reignited the interest for veno-venous (VV)-ECMO in patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) and persistent hypoxemia or hypercarbia on conventional mechanical

ventilation. The technique has also been successfully used for the most severe ARDS cases associated with the recent Influenza A(H1N1) pandemic. However, since the CESAR study was criticized for methodological limitations and because results of non-randomized case-series of ECMO are prone to selection biases, indications for VV-ECMO use remain highly controversial. Before widespread diffusion of VV-ECMO for severe ARDS, new trials should test the efficacy of early initiation of the technique with tight control of mechanical ventilation in the control group, initiation of ECMO prior to transportation to ECMO centers, and the use of ECMO in every patient randomly assigned to receive it.

**Keywords** Acute respiratory distress syndrome · Ventilator-induced lung injury · Gas exchange

### Introduction

Les techniques d'assistance respiratoire extracorporelle (AREC) ou *extracorporeal gaz exchange* (ECGE) ont été utilisées pour la première fois chez l'homme dans les années 1970 [1] et ont depuis beaucoup évolué grâce aux avancées technologiques majeures réalisées dans la conception, la fabrication et la simplicité de mise en place et d'utilisation des dispositifs [2–5]. Le terme AREC désigne plusieurs techniques dont les modalités et les indications sont différentes :

- l'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) utilise des grosses canules, un oxygénateur à membrane et une pompe centrifuge générant un débit de sang extracorporel entre 3 et 7 l/min. C'est la technique veino-veineuse qu'il faut utiliser pour l'AREC, la technique veinoartérielle n'étant indiquée qu'en cas de choc cardiogénique réfractaire associé. C'est la seule solution opérationnelle en cas d'hypoxémie réfractaire aux techniques de ventilation

A. Combes (✉)

Service de réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, iCAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, 47, boulevard de l'Hôpital, F-75651 Paris cedex 13, France  
e-mail : alain.combes@psl.aphp.fr

conventionnelle, car elle permet une AREC totale, même en l'absence de fonction pulmonaire native résiduelle ;

- le shunt artérioveineux sans pompe (la pression artérielle du patient assurant la circulation du sang dans le circuit à un débit de 1 à 2 l/min) permet une décarboxylation importante mais une oxygénation limitée du sang et présente par ailleurs les complications spécifiques liées à la canulation artérielle ;
- les techniques veino-veineuses à faible débit (300 à 1 000 ml/min) permettent une décarboxylation partielle du sang et l'utilisation de stratégies de ventilation « ultraprotectrices », réduisant volume courant et pression générée dans les alvéoles pulmonaires. Elles se rapprochent par leur conception des techniques d'hémo-filtration continue.

Cet article a pour but de décrire les résultats obtenus avec ces techniques dans la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

## Résultats de l'ECMO dans le SDRA

### Séries de cas historiques les plus anciennes

En 1968, Kolobow et al. développèrent le premier oxygénéateur à membrane permettant une circulation extracorporelle de longue durée [6]. La première description de l'utilisation de l'ECMO pour une insuffisance respiratoire aiguë chez l'homme fut rapportée en 1971 par Hill et al. [1]. Il s'agissait d'un patient de 24 ans, polytraumatisé qui bénéficia d'une AREC par ECMO veinoartérielle pour une durée de 75 heures, permettant ensuite un sevrage de la machine et une guérison.

Les études de cohortes publiées jusqu'au milieu de la décennie 2000 font appel à la technologie d'ECMO la plus ancienne associant pompe à galet, réservoir à sang et oxygénéateur en silicone (Tableau 1). La plus grande étude rétrospective évaluant l'ECMO dans le SDRA sévère a été rapportée par Brogan et al. [7]. Elle analyse les données du registre de l'Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) de 1986 à 2006. Parmi les 1 473 patients atteints de SDRA (dont l'âge moyen était de 34 ans), il y a eu 50 % de survivants. La plupart de ces malades (78 %) avaient reçu une ECMO veino-veineuse. Dans cette étude, la survie n'était pas différente en fonction des périodes ; cependant, l'âge et la gravité des malades inclus dans les dernières années de la série étaient beaucoup plus élevés qu'au début de l'expérience.

La survie après ECMO a été de 55 % dans la série publiée par Mols et al. [8] en 2000 sur les données de 62 malades et n'était pas différente de celle d'un groupe de 183 malades présentant un ARDS dont la sévérité initiale était moins importante.

L'équipe de Bartlett de l'université du Michigan a observé une survie de 52 % chez 255 malades adultes traités par ECMO entre 1989 et 2004 [9,10]. De même, Lewandowski et al. [11] ont observé une survie de 55 % dans un groupe de malades 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. [12] ont rapporté l'expérience du centre d'Essen en Allemagne. Dans cette série, sur 150 malades souffrant de SDRA (âge moyen : 42 ans et SAPS II moyen à 45), 32 avaient bénéficié d'une ECMO à titre de thérapeutique de sauvetage. De même que dans les 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 dans cette étude.

### Résultats des études randomisées

- La première étude randomisée évaluant l'ECMO dans le SDRA a été conduite par le National Institutes of Health (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 [13]. 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, le protocole de cette étude très ancienne 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, l'ECMO était veinoartérielle et en cas d'échec d'amélioration après cinq jours, elle 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 ventilation, et il a été démontré que la mortalité des patients qui reçoivent une ECMO est très liée aux nombres de jours de ventilation mécanique avant la mise en place du dispositif [10]. 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 excessive. Enfin, les centres ayant inclus les malades dans cet essai avaient une

**Tableau 1** Résultats de séries concernant le recours à l'ECMO pour les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Auteur	Bras ECMO, CESAR [35]	Brogan et al. [7]	Levandowski et al. [11]	Mols et al. [8]	Beiderlinden et al. [12]	Hemmila et al. [10]	Lindskov et al. [14]	Schmid et al. [15]	Hodgson et al. [16]	Schmidt et al. [17]
Patients, <i>n</i>	90	1473	49	62	32	255	124	176	21	140
Années	2001–2006	1986–2006	1989–1995	1991–1999	1998–2003	1989–2003	1977–2011	2007–2010	2009–2011	2008–2012
Âge	40 ± 13	35 (22–53)	31 ± 14	35 ± 11	42 ± 13	38 ± 13	42 (16–67)	48 ± 17	36 ± 12	44 (30–56)
Cause SDRA										
Pneumonie	62 %	26 %	37 %	58 %	53 %	31 %	64 %	58 %	(11 H1N1)	71 % <sup>b</sup>
Autres	38 %	74 %	63 %	42 %	47 %	69 %	36 %	42 %	–	29 %
ECMO/UMAC	0	–	–	0	–	37 %	85 %	34 %	86 %	68 %
SOFA	–	–	–	7 (6–9)	14 ± 3	–	–	12 ± 4	–	12 (10–15)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	76 ± 29	57 (45–71)	–	96 ± 51	63 ± 28	55 ± 16	48 (37–60)	77 ± 47	69 (50–105)	53 (43–60)
pH	7,10 ± 0,10	7,27 (7,18–7,36)	7,32 ± 0,10	7,30 (7,22–7,40)	7,10 ± 0,2	7,31 ± 0,12	7,26 ± 0,15	7,20 ± 0,20	7,2 (7,1–7,3)	7,22 (7,15–7,32)
Pression plateau avant ECMO	–	40 (35–48) <sup>a</sup>	39 ± 7 <sup>a</sup>	–	–	44 ± 11 <sup>a</sup>	37 (35–41)	35 ± 6 <sup>a</sup>	30 (27–33)	32 (30–35)
PEEP avant ECMO	14 ± 9	13 (10–16)	12 ± 3	–	19 ± 3	13 ± 5	–	18 ± 6	17 (15–20)	10 (8–12)
LIS	3,5 ± 0,6	–	3,4 ± 0,2	–	–	–	–	3,4 ± 0,5	4 (3,5–4)	–
VM-ECMO, h	36 (17–104)	52 (20–160)	312 ± 216	–	132 ± 168	96 ± 72	–	144 ± 240	< 168	120 (24–264)
Thérapie de sauvetage	–	–	–	–	–	–	–	–	80 %	94 %
Dont NO	–	14 %	–	–	–	–	–	–	14 %	91 %
Dont DV	–	–	–	–	–	–	–	–	0	59 %
Durée d'ECMO, j	10 (5–23)	23 ± 20	23 ± 17	12 ± 7	10 (7–15)	–	9 (1–23)	12 ± 9	11 (4–16)	15 (8–30)
Hémorragies	–	30 %	–	7 %	–	–	–	–	–	46 %
Saignement cérébral	0	4 %	–	2 %	–	3 %	9 %	–	–	3 %
PAVM	–	–	–	–	–	–	–	–	–	74 %
Infections au site des canules	–	–	–	–	–	–	–	–	–	16 %
Mortalité	33 (37 %)	732 (50 %)	22 (45 %)	28 (45 %)	15 (47 %)	123 (48 %)	36 (29 %)	78 (44 %)	3 (14 %)	50 (36 %)

<sup>a</sup> Pression de crête.  
<sup>b</sup> 45 % de pneumonies bactériennes et 26 % de pneumonies virales A(H1N1).  
 Les valeurs sont exprimées comme moyenne ± ET, ou médiane (interquartile).  
 BMI : *body mass index* ; DV : décubitus ventral ; ECMO : *extracorporeal membrane oxygenation* ; LIS : *lung injury score* ; NO : monoxyde d'azote ; PEEP : *positive end-expiratory pressure* ; UMAC : unité mobile d'assistance circulatoire ; VM : ventilation mécanique.

expérience limitée de cette technique. À la suite de cet essai, le recours à l'ECMO pour les SDRA les plus sévères a fortement diminué ;

- l'essai le plus récent « CESAR » a été conduit au Royaume-Uni de 2001 à 2006. Les critères de sélection des malades étaient un SDRA sévère caractérisé par un score de Murray supérieur ou égal à 3 ou une hypercapnie non compensée ( $\text{pH} < 7,20$ ). Cet essai a comparé une stratégie de transfert sans ECMO des malades randomisés dans le groupe interventionnel vers le seul centre ECMO de l'étude (Glenfield, Leicester) pour la mise en place éventuelle d'une ECMO à la stratégie de prise en charge conventionnelle mais non protocolisée du SDRA 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 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 ; intervalle de confiance à 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 versus 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 est l'absence de standardisation de la ventilation mécanique 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 ventilation mécanique « protectrice » était nettement supérieur dans le bras ECMO.

### Séries rétrospectives utilisant la technologie récente

Dans les séries les plus récentes, les patients ont bénéficié de la technologie d'ECMO la plus moderne associant pompe centrifuge, oxygénateur à membrane de type polyméthylpentène, le circuit et l'oxygénateur bénéficiant d'un traitement de surface biocompatible (Tableau 1). Dans une série rapportant l'expérience d'un centre danois [14] entre 1997 et 2011, 124 malades ont bénéficié d'une ECMO, et la survie était de 71 %. Il faut noter que 85 % de ces malades avaient bénéficié d'une ECMO par l'intermédiaire

d'une unité mobile d'assistance respiratoire avant leur transfert vers l'hôpital de référence. La série de l'hôpital de Regensburg en Allemagne (janvier 2007–décembre 2010) a étudié le devenir de 176 patients ayant reçu une ECMO veineuse pour insuffisance respiratoire aiguë [15]. Dans 59 cas, l'ECMO avait été initiée dans un autre hôpital grâce à une unité mobile. La durée moyenne d'assistance a été de 12 jours et la survie de 56 % dans cette cohorte.

La série de Hodgson et al. [16] décrit l'expérience australienne de l'hôpital de Melbourne entre janvier 2009 et avril 2011 sur un collectif de 21 malades présentant un SDRA ayant bénéficié d'une ECMO veineuse (55 % de ces malades avaient une pneumonie à grippe A[H1N1]). La survie a été de 86 % dans cette étude.

La série la plus récente de Schmidt et al. [17] rapporte l'expérience de trois centres en France sur 140 malades traités entre 2008 et 2012. L'étiologie des SDRA était bactérienne pour 45 % des malades, grippale pour 26 % et post-opératoire pour 17 %. La survie hospitalière a été de 64 %, et la survie à six mois de 60 %. Dans cette cohorte, 68 % des malades avaient bénéficié d'une ECMO veineuse par l'intermédiaire d'une équipe mobile d'assistance respiratoire, et le pronostic de ces patients était comparable à celui des patients ayant reçu l'assistance veineuse dans le centre principal.

### Expérience spécifique de l'ECMO au cours de la pandémie grippale A(H1N1) (Tableau 2)

Le groupe collaboratif Australie–Nouvelle-Zélande (ANZICS) fut le premier à rapporter son expérience de l'ECMO pour les SDRA réfractaires survenant dans le cadre de la pandémie de grippe A(H1N1) [18] survenue en 2009. Parmi les 68 malades ayant bénéficié de l'implantation du dispositif, seulement 25 % sont décédés, pour une population de malade présentant des signes d'extrême gravité clinique au moment de la prise en charge initiale (rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  médian à 56 mmHg, malgré une pression expiratoire positive (PEP) médiane à 18  $\text{cmH}_2\text{O}$  et un score de Murray médian à 3,8).

La série collaborative britannique rapporte le devenir de 80 malades transférés vers l'un des quatre centres référents de ce pays pour la mise en place de l'ECMO [19]. Parmi ces 80 malades, 69 ont effectivement bénéficié de la mise en place d'une ECMO. La mortalité dans cette série a été de 27,5 %. Une analyse comparant la survie de ces patients à des patients appariés de même sévérité mais n'ayant pas été transférés a montré un net bénéfice en faveur de la stratégie de transfert vers un centre référent pour la mise en œuvre éventuelle d'une ECMO.

La série française sur les données collectées par le réseau REVA-grippe sur les deux années 2009–2010 et 2010–2011

**Tableau 2** Résultats de séries concernant le recours à l'ECMO pour les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) grippaux suite à la pandémie A(H1N1)

Auteur	Pham et al. [20]	Noah et al. [19]	ANZ ECMO [18]	Patroniti et al. [21]	Schmidt et al. [17]	Takeda et al. [23]	Holzgraefe et al. [22]	Bonastre et al. [24]	Roch et al. [25]
Pays	France, Reva	Grande Bretagne	Australie/ Nouvelle-Zélande	Italie	France	Japon	Suède	Espagne	France
Nombre de malades	123 <sup>a</sup>	80 (69) <sup>b</sup>	68	49	36	14	13	9	9
Nombre de centres	33	4	15	14	3	12	1	5	1
Âge	42 [32-53]	34 [28-46]	36 [27-45]	39 [32-46]	39 (28-53)	54 (43-60)	31 (25-50)	36 [28-42]	49 (26-57)
BMI	30,5 ± 8	30,5 ± 8	29 [23-36]	27 [24-35]	29 (25-36)	-	35 (31-42)	-	30 (25-30)
Grossesse	18 (15 %)	10 (17 %)	10 (16 %)	4 (8 %)	7 (19 %)	1 (%)	3 (23 %)	-	1 (11)
SOFA	9,5 ± 4,0	9 (7-10)	-	7 (6-9)	11 (9-14)	16 (12-19)	-	-	9 (8-10)
VM-ECMO, j	2 [1-5]	4 [2-7]	2 (1-5)	2 [1-5]	2 (0-5)	5,0 (0,8-8,5)	1 (0-7)	5 (2-7)	0,5 (0,25-4)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	59 [51-71]	55 [46-63]	56 [48-63]	63 [56-79]	50 (41-55)	50 (40-55)	52 (38-60)	66 (64-102)	52 (50-60)
pH	7,26 ± 0,12	-	7,20 [7,10-7,30]	7,30 [7,22-7,40]	7,22 (7,15-7,32)	-	7,3 (7,3-7,4)	7,30 (7,22-7,37)	7,17 (7,04-7,25)
Pression plateau	32 [29-35]	-	36 (33-38)	33 [30-35]	32 (30-35)	30 (29-35)	37 (31-38)	-	31 (30-35)
LIS	3,5 [3-4]	3,5 [3,5-3,75]	3,8 [3,5-4]	3,8 [3,3-3,8]	-	-	3,6 (3,3-4)	-	3,6 (3,3-3,7)
Thérapie de sauvetage avant ECMO	91 (74 %)	-	-	-	35 (97 %)	4 (%)	-	-	-
Dont NO	72 %	19 %	32 %	15 %	89 %	7 %	-	56 %	67 %
Dont DV	45 %	34 %	20 %	28 %	67 %	21 %	-	56 %	22 %
Durée d'ECMO, j	11 [8-22]	9 [6-12]	10 [7-15]	10 [7-17]	20 (9-38)	9 (4-11)	16 (9-30)	6 (5-22)	9 (4-14)
Mortalité	44 (36 %)	22 (28 %)	17 (25 %)	14 (29 %)	6 (17 %)	9 (64 %)	2 (15 %)	5 (56 %)	5 (56 %)

<sup>a</sup> Hiver 2009-2010 : 73 malades, hiver 2010-2011 : 50 malades.  
<sup>b</sup> Parmi les 80 malades transférés, 69 ont reçu une ECMO.  
 Les valeurs sont exprimées comme moyenne ± ET, ou médiane (interquartile).  
 BMI : *body mass index* ; DV : décubitus ventral ; ECMO : *extracorporeal membrane oxygenation* ; LIS : *lung injury score* ; NO : monoxyde d'azote ; VM : ventilation mécanique.

rapporte le devenir de 123 malades ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse dans 33 centres [20]. La mortalité dans cette cohorte a été de 36 %. En analyse multivariable, les facteurs associés au décès étaient un âge et une lactatémie plus élevés à l'initiation de l'ECMO et des pressions de plateau supérieures sous ECMO. Ainsi, la mortalité des patients ayant bénéficié d'une ventilation moins protectrice (pression de plateau entre 29 et 30 cmH<sub>2</sub>O) a été significativement plus importante que celle des malades ayant bénéficié d'une ventilation protectrice dans les heures qui ont suivi la mise en place de l'ECMO. Une analyse cas-témoin appariant cas ECMO et témoins grâce à un score de propension n'a pas mis en évidence de différence entre les deux groupes. Il faut cependant souligner les limites de cette analyse, car seulement la moitié des malades ont pu être appariés et les patients non appariés ont eu une mortalité deux fois inférieure en dépit d'une maladie beaucoup plus sévère à la phase initiale.

Le groupe italien ECMO-NET (regroupant 14 centres autorisés à pratiquer l'ECMO) a rapporté une mortalité de 29 % sur une cohorte de 49 malades ayant présenté une grippe A(H1N1) virologiquement prouvée [21]. Dans cette série, les patients ventilés moins de sept jours avant l'ECMO avaient une survie significativement supérieure.

La série suédoise de l'hôpital Karolinska à Stockholm [22] a mis en évidence une mortalité de 15 % sur un collectif de 11 malades.

Dans la série la plus récente de Schmidt et al [17], parmi les 140 SDRA pris en charge dans trois centres universitaires français expérimentés, 36 malades présentaient une grippe A(H1N1). La mortalité a été de 17 % sur ce collectif.

Plusieurs autres groupes ont rapporté des résultats plus contrastés. L'expérience japonaise concerne ainsi 14 patients ayant bénéficié d'une ECMO dans 12 centres du pays [23]. La mortalité dans cette série était de 64 %, et ces mauvais résultats étaient attribués par les auteurs à l'utilisation de canules de drainage veineux de diamètre insuffisant. L'expérience espagnole [24] a concerné un collectif de neuf malades ayant bénéficié d'une ECMO dans cinq centres pour une mortalité de 56 %. Enfin, l'étude monocentrique marseillaise [25] rapporte une mortalité hospitalière de 56 % parmi les neuf malades ayant bénéficié d'une ECMO (six veino-veineuses et trois veino-artérielles).

### Effet « volume-outcome » et impact de l'organisation territoriale de l'activité d'ECMO

Les séries d'ECMO pour SDRA publiées suite à la pandémie grippale de 2009–2011 permettent une analyse comparative des résultats obtenus dans différents pays pour une maladie très homogène dans sa présentation et sa sévérité (Tableau 2). Ces données suggèrent que de meilleurs résultats ont été obtenus pour les patients traités dans des centres

experts regroupant un nombre suffisant de malades et dans des pays où l'activité d'ECMO a été organisée et réglementée, comme au Royaume-Uni [26], en Italie [27] ou en Australie [28].

Par ailleurs, l'analyse très récente de grandes bases de données pédiatriques confirme une relation nette entre le volume de malades traités par centre et le pronostic et suggère que les résultats les meilleurs sont obtenus dans les centres traitant plus de 20 cas par an [29–31]. Ces données plaident donc en faveur d'une organisation de l'activité d'ECMO veino-veineuse et veino-artérielle pour insuffisance cardiaque et/ou respiratoire en réseaux de soins régionaux ou interrégionaux établis autour d'un centre référent possédant la capacité de projection d'une unité mobile d'ECMO, comme c'est déjà le cas dans certains pays [32–34].

### Analyses des facteurs associés au pronostic

Dans l'étude réalisée sur les données du registre ELSO [7], les facteurs associés à un mauvais pronostic étaient un âge plus avancé, un poids plus faible, un plus grand nombre de jours sous ventilation mécanique avant l'ECMO, un pH artériel inférieur à 7,18, une insuffisance rénale, l'utilisation de catécholamines et le fait d'avoir bénéficié d'une ECMO veino-artérielle par rapport à une ECMO veino-veineuse.

Dans l'étude de Beiderlinden et al. [12], les facteurs associés à la mortalité étaient l'âge, une pression artérielle pulmonaire et un score SOFA plus élevés et un nombre plus important de jours de ventilation mécanique avant la mise en place de l'ECMO.

Dans la série de Hemmilla et al. [10], les facteurs associés à la mortalité déterminés avant la mise en place de l'ECMO étaient l'âge, le sexe féminin, un pH inférieur à 7,10, le rapport PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> et le nombre de jours de ventilation mécanique avant l'ECMO.

Enfin, dans la série la plus récente [17], un score prédictif de mortalité (le score PRESERVE, 0 à 14 points) a été construit à partir des huit facteurs associés à la mortalité, déterminés au moment de la mise en place de l'ECMO : un âge plus élevé, l'immunodépression, l'absence de décubitus ventral avant la mise en place de l'ECMO, le nombre de jours de ventilation mécanique avant la mise en place de l'ECMO, un score SOFA plus élevé, une pression de plateau élevée et une PEP basse. Ce score a permis d'identifier quatre groupes de malades ayant un pronostic significativement différent, la survie s'établissant à 97 % pour les scores les plus bas, mais à seulement 16 % lorsque le score était supérieur ou égal à 7.

Les résultats de ces études pronostiques sont concordants pour suggérer que les meilleurs résultats sont obtenus lorsque le recours à l'ECMO est précoce dans l'évolution du SDRA, permettant une ventilation mécanique « hyperprotectrice » et protégeant le poumon de l'aggravation des lésions de

dommage alvéolaire diffus par le respirateur. Inversement, le recours à l'ECMO comme technique de sauvetage lorsque toutes les autres thérapies ont échoué semble associé à un pronostic plus péjoratif.

### Complications liées à la technique

Les malades sous ECMO veino-veineuse vont présenter des durées d'assistance longues, de 5 à 20 jours en moyenne selon les études [3,7,12,14,17,35] et les complications liées à la technique sont fréquentes et parfois graves, mettant en jeu le pronostic vital. Elles sont souvent attendues et/ou prévisibles mais parfois surviennent inopinément et nécessitent alors une réponse rapide et appropriée. Les complications les plus fréquentes sont les hémorragies survenant dans 30 à 50 % des cas [3,7,12,14,17,35] et mettent en jeu le pronostic vital dans 5 à 10 % des cas. Les saignements intracrâniens sont rapportés pour 3 à 15 % des malades [7,12,14,17,35].

Les infections, en particulier les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, et les infections aux sites d'insertion des canules sont également fréquentes [36]. Les autres complications sont l'hémolyse intravasculaire liée au circuit (une surveillance quotidienne de l'hémoglobine libre plasmatique est nécessaire), les dysfonctions de l'oxygénéateur liées aux dépôts de fibrine et/ou de caillots, une thrombopénie souvent associée à une thrombopathie et parfois une coagulopathie de consommation pouvant aboutir à une défibrination majeure se compliquant alors d'un syndrome hémorragique.

La prévention et la gestion optimisée de ces complications sont des conditions nécessaires à l'obtention de bons résultats avec la technique et sont certainement parmi les facteurs associés aux meilleurs résultats observés dans les centres experts prenant en charge un nombre important de malades.

### Pronostic à long terme

L'évaluation du pronostic à long terme après ECMO pour SDRA a été conduite dans un petit nombre de séries. Le groupe du Karolinska à Stockholm a évalué le devenir à long terme de 21 survivants après SDRA et ECMO [37]. Dans cette série, la majorité des patients présentaient des lésions résiduelles scannographiques évocatrices de fibrose mais d'extension relativement limitée. Les explorations fonctionnelles respiratoires étaient également dans les limites de la normale. Les patients rapportaient une altération de la qualité de vie évaluée par le questionnaire respiratoire de Saint-Georges. Cependant, ces symptômes étaient moins importants en moyenne que ceux rapportés dans d'autres séries de SDRA traités de manière conventionnelle.

Luyt et al. [38] ont évalué un an après la survenue d'un SDRA lié à la grippe A(H1N1) le devenir de 12 malades

ayant bénéficié d'une ECMO et de 25 autres malades traités conventionnellement. Dans cette cohorte, une dyspnée d'effort était rapportée respectivement par 50 et 40 % des patients et 83 et 64 % avaient retrouvé une activité professionnelle. Les tomodensitométries pulmonaires n'ont montré que des séquelles mineures. Par ailleurs, la qualité de vie évaluée par le score SF-36 était inférieure à celle d'une population témoin mais non différente entre les deux groupes. Des symptômes anxieux et dépressifs étaient rapportés par 28 à 56 % des malades, et plus de 40 % étaient à risque de développer un syndrome de stress post-traumatique.

Les patients du bras ECMO de l'essai CESAR [35] présentaient six mois après la randomisation des scores de qualité de vie (mesurés par le questionnaire SF 36) comparables ou même meilleurs que ceux rapportés dans d'autres études évaluant des patients avec SDRA ayant été traité de manière conventionnelle [39,40]. Dans l'essai CESAR, 8 % des malades du bras ECMO présentaient des signes cliniques d'anxiété et 4 % des signes dépressifs.

Le groupe de Melbourne [16] a évalué le devenir de 21 malades ayant bénéficié d'une ECMO pour SDRA réfractaire. Dans cette série, il y a eu 18 survivants, et le pronostic fonctionnel a pu être déterminé pour 15 d'entre eux. De manière similaire aux études précédentes, les données de qualité de vie évaluées par le score SF36 mettaient en évidence des scores inférieurs par rapport à une population témoin, tout particulièrement dans les domaines physiques et de vitalité. Dans cette série, seulement 26 % des survivants avaient retrouvé leur travail d'avant la maladie au terme du suivi.

La série la plus large publiée à ce jour est rapportée par Schmidt et al. [17]. Dans cette série, il y a eu 84 survivants à six mois et 67 (80 %) ont pu être évalués. Une dyspnée d'effort était rapportée par 36 % des survivants et 30 % prenaient encore des traitements à visée pulmonaire. La qualité de vie mesurée par le score SF36 mettait en évidence des résultats inférieurs par rapport à une population témoin surtout pour les domaines concernant l'activité physique. Des symptômes anxieux, dépressifs ou de stress post-traumatique étaient rapportés respectivement par 34, 25 et 16 % des malades.

## Résultats des techniques extracorporelles d'épuration de CO<sub>2</sub>

### Études dans le SDRA

Gattinoni et al. [41] rapportent en 1986 la première série de 43 patients présentant un SDRA sévère traités par un système veino-veineux extracorporel d'épuration de CO<sub>2</sub> à faible débit (200–300 ml/min) mais nécessitant un volume d'amorçage de

presque 2 l. Dans cette série, 21 patients ont survécu (49 %), et la durée moyenne de support par la technique était de cinq jours. Dans cette cohorte, les pertes sanguines quotidiennes étaient très importantes (> 1 800 ml/24 h).

Une étude randomisée utilisant cette même technique fut réalisée au début des années 1990 par le groupe de Morris [42]. Elle fut arrêtée pour futilité après l'enrôlement de seulement 40 patients. Il est à noter que l'équipe qui réalisa cet essai avait, en tout cas au moins au début de l'étude, une faible expérience avec le dispositif. Par ailleurs, une anticoagulation probablement excessive était la cause de nombreuses complications hémorragiques (30 % des malades devant être sevrés du dispositif pour cette raison).

Dans la décennie 2000, de nouvelles séries ont été publiées utilisant le shunt artérioveineux iLA® (Novalung). Iglesias et al. [43] rapportent le devenir de sept malades ayant présenté un SDRA sévère en postopératoire de pneumonectomie. Le dispositif iLA® a été laissé en place quatre jours en moyenne, permettant une épuration extracorporelle de CO<sub>2</sub> de 255 ml/min et une réduction importante du volume courant sur le respirateur. Dans cette série, six des sept patients ont pu être sevrés du dispositif et ont tous survécu.

La technologie iLA® a également été utilisée chez 90 malades avec SDRA sévère pris en charge dans le service de réanimation de l'hôpital de Regensburg en Allemagne [44]. Chez ces malades, la capnie a pu être réduite de manière importante (de 60 à 36 mmHg après la mise en place du système). Il est à signaler, dans cette étude, une incidence de près de 25 % de complications, en particulier des ischémies de jambes liées à la canulation artérielle fémorale. Dans cet essai, la mortalité a été de 59 %.

Très récemment a été publié l'essai EXTRAVENT qui a randomisé 79 patients soit dans le bras ventilation conventionnelle utilisant la stratégie ARDSnet, soit dans le bras interventionnel où le volume courant était progressivement réduit jusqu'à 3 ml/kg grâce à l'épuration de CO<sub>2</sub> par le système iLA®. Il n'a pas été observé de différence en termes de jours vivants et sans ventilation mécanique à j60 sur la population globale de l'essai. Par contre, les jours vivants et sans ventilation mécanique étaient significativement plus nombreux dans le bras interventionnel pour le sous-groupe de malades ayant un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à 150 mmHg à la randomisation.

Enfin, dans une étude non randomisée, une stratégie d'épuration de CO<sub>2</sub> utilisant une plateforme d'hémofiltration rénale veineuse avec adjonction d'un oxygénateur à membrane a été testée chez dix malades présentant des pressions de plateau à 28–30 cmH<sub>2</sub>O. Le dispositif a permis la réduction du volume courant de 6 à 4 ml/kg et de la pression de plateau de 29 à 25 cmH<sub>2</sub>O. La mise en place de la stratégie protectrice permise par le dispositif a également été associée à une réduction significative de la production

de cytokines pro-inflammatoires par le poumon. Des études de confirmation pratiquées sur de plus larges effectifs vont être réalisées dans les mois qui viennent avec ce type de dispositif veineux à faible débit sanguin extracorporel.

### Utilisation de l'épuration de CO<sub>2</sub> pour les BPCO décompensées

Une étude de l'hôpital universitaire de Hambourg a comparé une série rétrospective de 21 malades présentant une BPCO décompensée avec évaluation défavorable sous ventilation non invasive à un groupe de témoins historiques présentant les mêmes caractéristiques cliniques [45]. Dans cette étude, la mise en place d'un dispositif iLA® (Novalung) a permis d'éviter l'intubation chez 19 des malades du groupe interventionnel, alors que tous les malades appariés du groupe témoin ont été intubés. Le dispositif Hemolung® de la société Alung, qui permet une épuration de CO<sub>2</sub> veineuse à faible débit (environ 400 ml/min) a également montré très récemment des résultats encourageants dans une cohorte de patients avec bronchopneumopathie chronique obstructive sévère [46].

### Conclusion

La mise en œuvre très précoce d'une ECMO veineuse en cas de SDRA avec hypoxémie profonde ou ne répondant pas rapidement aux thérapeutiques adjuvantes permet de réduire très rapidement les pressions et les volumes générés par le respirateur au niveau des alvéoles pulmonaires et ainsi de minimiser les lésions induites par la ventilation mécanique. L'ECMO permettrait peut-être d'améliorer le pronostic de la maladie, si elle était utilisée dans ces conditions et non comme thérapeutique de sauvetage lorsque tous les autres traitements ont échoué. Cependant, 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, même si l'essai le plus récent (CESAR) donne des résultats encourageants [35]. Avant une diffusion plus large de cette technique prometteuse, il est souhaitable d'attendre les résultats de nouveaux essais multicentriques randomisés de puissance suffisante [47], réalisés dans des centres rompus à la mise en place et à la surveillance d'une technologie complexe et qui reste associée à la survenue de complications multiples et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Par ailleurs, la création de réseaux de soins organisés autour d'un centre référent pour l'ECMO, comme c'est le cas dès à présent au Royaume-Uni [26], en Italie [27] ou en Australie [28], et le transfert des malades les plus graves vers ces centres par l'intermédiaire d'unités mobiles d'assistance respiratoire

et circulatoire [32,33] devrait permettre l'amélioration des résultats rapportés à ce jour dans les pays où la technique s'est développée sans régulations.

Les techniques d'épuration de CO<sub>2</sub> à faible débit sanguin extracorporel, dont la mise en œuvre et la surveillance se rapprochent de l'hémofiltration veineuse continue, permettent une AREC partielle et des stratégies ventilatoires « ultraprotectrices ». Elles pourraient être utilisées pour des malades présentant un SDRA de gravité moyenne à importante et par tous les centres ayant une bonne expérience des techniques de dialyse continue. Cependant, l'utilisation de ces dispositifs devrait être strictement limitée et encadrée dans l'attente des résultats des essais internationaux testant cette stratégie sur un collectif important de malades et contre une prise en charge conventionnelle du SDRA comportant le recours précoce au décubitus ventral [48].

**Conflit d'intérêt :** Le Dr A. Combes est investigateur principal dans RCT EOLIA avec partenariat MAQUET pour la fourniture des équipements.

## Références

- 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
- Brodie D, Bacchetta M (2012) Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 365:1905–14
- Combes A, Brechot N, Luyt CE, Schmidt M (2012) What is the niche for extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care* 18:527–32
- Gattinoni L, Carlesso E, Langer T (2011) Clinical review: extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 15:243
- MacLaren G, Combes A, Bartlett RH (2012) Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med* 38:210–20
- 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
- Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, et al (2009) Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med* 35:2105–14
- Mols G, Loop T, Geiger K, et al (2000) Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg* 180:144–54
- Bartlett RH (2000) Extracorporeal life support in the management of severe respiratory failure. *Clin Chest Med* 21:555–61
- 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 605–597
- 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
- 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
- Lindskov C, Jensen RH, Sprogøe P, et al (2013) Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with severe acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 57:303–11
- Schmid C, Philipp A, Hilker M, et al (2012) Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. *J Heart Lung Transplant* 31:9–15
- Hodgson CL, Hayes K, Everard T, et al (2012) Long-term quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxaemia. *Crit Care* 16:R202
- Schmidt M, Zogheib E, Roze H, et al (2013) The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after ECMO for severe ARDS. *Intensive Care Med* 39:1704–13. doi: 10.1007/s00134-013-3037-2. Epub 2013 Aug 2
- The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators (2009) Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 302:1888–95
- Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al (2011) Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 306:1659–68
- Pham T, Combes A, Roze H, et al (2013) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A(H1N1)-induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 187:276–85
- Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al (2011) The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med* 37:1447–57
- Holzgraefe B, Broome M, Kalzen H, et al (2010) Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 76:1043–51
- Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al (2012) Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure in Japan. *Journal of anesthesia* 26:650–7
- Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, et al (2012) Extracorporeal lung support in patients with severe respiratory failure secondary to the 2010–2011 winter seasonal outbreak of influenza A(H1N1) in Spain. *Med Intensiva* 36:193–9
- Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, et al (2010) Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med* 36:1899–905
- NHS NICE GUIDANCE, last accessed July 31st 2013, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11032/54274/54274.pdf>
- ECMOnet, last accessed July 31st 2013, <http://www.ecmonet.org/index.php>
- NSW Critical Care Tertiary Referral Networks and Transfer of Care (ADULTS), last accessed July 31st 2013, <http://www.health.nsw.gov.au/policies/>
- Freeman C, Bennett T, Hubbard A, et al (2012) Pediatric and Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation; Does Center Volume Impact Mortality? *Crit Care Med* 40:1–328
- Jen HC, Shew SB (2010) Hospital readmissions and survival after nonneonatal pediatric ECMO. *Pediatrics* 125:1217–23
- Karamlou T, Vafaezadeh M, Parrish AM, et al (2013) Increased extracorporeal membrane oxygenation center case volume is associated with improved extracorporeal membrane oxygenation survival among pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:470–5

32. Beurtheret S, Mordant P, Paoletti X, et al (2013) Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions: a pilot study (the cardiac-RESCUE program). *Eur Heart J* 34:112–20
33. Forrest P, Ratchford J, Burns B, et al (2011) Retrieval of critically ill adults using extracorporeal membrane oxygenation: an Australian experience. *Intensive Care Med* 37:824–30
34. Linden V, Palmer K, Reinhard J, et al (2000) High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med* 26:1630–7
35. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374:1351–63
36. Schmidt M, Brechot N, Hariri S, et al (2012) Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis* 55:1633–41
37. Linden VB, Lidegran MK, Frisen G, et al (2009) ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand* 53:489–95
38. Luyt CE, Combes A, Becquemin MH, et al (2012) Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A(H1N1)-associated severe acute respiratory distress syndrome. *Chest* 142(3):583–92
39. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al (2003) One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348:683–93
40. Schelling G, Stoll C, Haller M, et al (1998) Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26:651–9
41. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al (1986) Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 256:881–6
42. 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
43. Iglesias M, Martinez E, Badia JR, Macchiarini P (2008) Extracorporeal pulmonary ventilation for unresponsive severe acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 85:237–44; discussion 244
44. Bein T, Weber F, Philipp A, et al (2006) A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med* 34:1372–7
45. Kluge S, Braune SA, Engel M, et al (2012) Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 38:1632–9
46. Burki NK, Mani RK, Herth FJ, et al (2013) A novel extracorporeal CO<sub>2</sub> removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest* 143:678–86
47. EOLIA trial, Last accessed July 31th, 2013, <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01470703?term=eolia&rank=1>
48. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368: 2159–68