

## Où en est-on de l'ECMO veino-veineuse dans le SDRA ?

### ECMO for ARDS in 2018

G. Franchineau · A. Combes

Reçu le 14 août 2018 ; accepté le 6 décembre 2018  
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une agression pulmonaire aiguë inflammatoire entraînant une hypoxémie, une hypercapnie et/ou une diminution de la compliance pulmonaire, dont la gravité est déterminée par les critères de Berlin. Les données récentes indiquent que cette pathologie représente 10 % des admissions en réanimation (23 % des patients nécessitant une ventilation mécanique) [1]. Les patients présentant un SDRA sévère, défini par un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  inférieur à 100, constituaient 23 % de cette population [1]. Durant les 20 dernières années, de nombreux progrès ont été réalisés concernant la prise en charge spécifique de ces malades, associant une ventilation protectrice limitant le volume courant et la pression de plateau, et appliquant une Pression expiratoire positive (PEP) élevée. L'utilisation de curares et la réalisation de séances prolongées de décubitus ventral (DV) ont également montré un bénéfice pronostique [2]. Malgré ces avancées, la mortalité en réanimation de ces patients les plus sévères était de 46 % dans l'étude épidémiologique LUNG-SAFE [1].

L'ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) veino-veineuse (VV) est aujourd'hui une option thérapeutique pour ces malades présentant un SDRA dont les thérapeutiques conventionnelles ne permettent plus d'assurer correctement l'oxygénation et/ou la décarboxylation, ou lorsque la ventilation mécanique est associée à des pressions intrapulmonaires trop élevées. Elle permet d'assurer les échanges gazeux que ne peuvent plus réaliser les poumons, tout en autorisant une ventilation « ultraprotectrice » en diminuant le volume courant et en contrôlant les pressions intrapulmo-

naires et le gradient de pression motrice (*driving pressure*, qui est la différence entre la pression plateau et la PEP totale), réduisant ainsi le risque de *ventilator-induced lung injury* (VILI). Cette technique, bien qu'utilisée depuis plusieurs décennies, a connu des avancées majeures et une augmentation constante de son utilisation depuis la pandémie grippale H1N1 de 2009. En effet, l'amélioration de la biocompatibilité des circuits et des membranes a permis une diminution de la consommation plaquettaire et des facteurs de coagulation et surtout une réduction drastique des doses d'anticoagulant et des complications hémorragiques fréquentes et souvent létales qui y étaient associées [3].

Les études qui ont évalué l'efficacité de l'ECMO dans le SDRA sont peu nombreuses et de faible puissance, en dehors de l'essai CESAR publié en 2009 [4]. Cet essai multicentrique réalisé au Royaume-Uni a randomisé 180 patients pour bénéficier soit d'un transfert vers un centre où l'ECMO était disponible, soit d'une ventilation conventionnelle. Le critère principal d'évaluation associant décès et/ou incapacité fonctionnelle à six mois a été significativement moins fréquemment observé dans le groupe de patients traités par l'ECMO, mais son interprétation est limitée par des stratégies de ventilation très hétérogènes (utilisation de hauts volumes courants, moins de 50 % des patients ont reçu une séance de DV). De plus, de nombreux patients randomisés dans le groupe ECMO n'ont finalement pas reçu cette thérapeutique, biaisant ainsi l'évaluation de l'efficacité de l'ECMO.

L'étude randomisée EOLIA, récemment publiée, a eu pour but d'évaluer le bénéfice de l'ECMO VV dans le SDRA en s'affranchissant des biais méthodologiques de CESAR [5]. Cet essai multicentrique a inclus 249 patients présentant un SDRA sévère sous ventilation mécanique depuis moins de sept jours soit dans le groupe ECMO VV immédiate, soit dans le groupe ventilation conventionnelle protocolisée. Les patients présentaient de nombreux critères de gravité à l'inclusion : le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  était de 72 en moyenne, le score SOFA supérieur à 10 et 75 %, recevaient un traitement vasopresseur. Il est à noter que tous les patients du groupe témoin ont été curarisés et que 90 % d'entre eux

G. Franchineau (✉) · A. Combes  
Inserm UMRS\_1166-iCAN, service de réanimation médicale,  
Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Sorbonne  
Universités,  
UPMC, université Paris-VI, hôpital de la Pitié-Salpêtrière,  
47, boulevard de l'Hôpital, F-75651 Paris cedex 13, France  
e-mail : guillaume.franchineau@aphp.fr

Assistance publique-Hôpitaux de Paris,  
Pitié-Salpêtrière Hospital, Medical Intensive Care Unit,  
F-75651 Paris cedex 13, France

ont bénéficié de séances prolongées de DV. La mortalité à J60, qui était le critère de jugement principal a été inférieure de 11 % dans le groupe ECMO (35 contre 46 %,  $p = 0,09$ ), sans toutefois atteindre la significativité statistique. En revanche, le risque d'échec thérapeutique à J90 (décès dans le groupe ECMO, décès ou cross-over pour ECMO dans le groupe témoin) était significativement plus élevé dans le groupe témoin. Les effets adverses liés à l'ECMO ont été peu fréquents, avec même une moindre fréquence d'accidents vasculaires cérébraux dans le bras ECMO (réduction du risque absolu de 5 %, IC 95 % [-10 à -2 %]). On note par ailleurs que 28 % des patients du groupe témoin ont dû recevoir une ECMO de sauvetage pour hypoxémie réfractaire. La gravité de ces malades était extrême, et leur état clinique s'était dégradé rapidement dans les heures précédant la mise en place de la machine. La mortalité de ces malades a atteint 57 %, et six d'entre eux ont même nécessité l'implantation d'une ECMO veinoartérielle d'assistance circulatoire sous massage cardiaque pour arrêt cardiaque réfractaire.

Bien que l'analyse « fréquentiste » de cette étude soit négative sur le plan strictement statistique, une analyse bayésienne [6] prenant en compte de nombreuses hypothèses « a priori » a montré que la probabilité « a posteriori » d'une réduction de mortalité avec la mise en place d'une ECMO précoce comme dans l'essai EOLIA est très élevée (entre 88 et 99 %). L'étude EOLIA a par ailleurs montré que la technique est maintenant bien maîtrisée et sûre lorsqu'elle est mise en œuvre dans des centres experts. Elle permet probablement de sauver un petit nombre de malades échappant à la ventilation mécanique conventionnelle, mais surtout elle permet l'application d'une ventilation dite « ultraprotectrice » à des malades présentant un SDRA sévère, mais non réfractaire, réduisant de manière drastique pressions et volumes générés par le respirateur, protégeant ainsi le poumon déjà lésé de l'agression supplémentaire liée au VILI. La mise en œuvre d'un réseau de services hospitaliers transférant les malades les plus sévères vers le centre expert d'assistance respiratoire extracorporelle a aussi montré toute sa pertinence et son efficacité dans le cadre de l'essai EOLIA.

La sélection des malades pouvant bénéficier de l'ECMO revêt une importance primordiale. Tout d'abord, de nombreuses études épidémiologiques ont montré que le bénéfice maximal était obtenu si l'ECMO était mise en place précocement (en particulier dans les sept premiers jours) après l'initiation de la ventilation mécanique [7]. Par ailleurs, l'utilisation de la technique apparaît déraisonnable pour les patients très âgés, aux multiples comorbidités et/ou présentant une défaillance multiviscérale avancée engageant le pronostic vital à court terme indépendamment de l'insuffisance respiratoire justifiant l'ECMO. La probabilité de succès ou d'échec de la technique peut être évaluée au moment de l'implantation grâce à plusieurs scores cliniques d'aide à la décision, dont le RESP SCORE, développé à partir d'une

cohorte de 2 355 patients du registre de l'ELSO [8]. Cependant, ces scores ont été construits sur des cohortes de malades qui ont tous reçu une ECMO, et ils doivent être régulièrement recalibrés sur de larges populations de patients.

La recherche clinique dans le domaine doit maintenant préciser quelles sont les stratégies de prise en charge optimale des malades une fois que l'ECMO a été mise en œuvre. Ainsi, les paramètres ventilatoires à appliquer aux patients sous ECMO sont encore mal codifiés. Il apparaît important de réduire l'intensité de la ventilation mécanique pour limiter les lésions de VILI [9,10]. Le réglage de la PEP doit probablement être individualisé du fait de l'hétérogénéité des lésions pulmonaires rencontrées. Une étude récente réalisée sur une cohorte de 15 patients sous ECMO VV a ainsi montré que la tomographie par impédancemétrie électrique permettait de déterminer pour chaque malade le niveau unique de PEP permettant d'offrir le meilleur compromis entre surdistension et atelectasie [11]. Enfin, la réalisation de séances prolongées de décubitus ventral pourrait permettre d'améliorer la compliance pulmonaire, voire de diminuer la durée d'assistance par l'ECMO [12]. Des études physiologiques et des essais randomisés sont maintenant nécessaires pour répondre à ces questions.

En conclusion, L'ECMO VV est maintenant une option thérapeutique à considérer systématiquement pour les patients présentant un SDRA sévère. Le récent essai multicentrique EOLIA suggère que la probabilité d'une réduction de mortalité avec la mise en place d'une ECMO précoce est très élevée. EOLIA a aussi montré que la technique est sûre et associée à un nombre de complications bien moindre qu'il y a une quinzaine d'années. Le bénéfice de la technique apparaît maximal lorsque l'implantation est réalisée très précocement dans l'évolution de la maladie (dans les sept premiers jours après l'initiation de la ventilation mécanique), lorsque le patient présente un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  inférieur à 80 et/ou une acidose hypercapnique avec pH inférieur à 7,25 et  $\text{PaCO}_2$  supérieur à 60 mmHg pendant plus de six heures, malgré une ventilation mécanique optimisée. EOLIA suggère également que l'ECMO VV précoce pourrait diminuer la mortalité et la morbidité associée aux formes les plus sévères de SDRA, la mortalité de 35 % observée dans cette étude étant comparable à celles rapportées dans des essais et cohortes récents de SDRA beaucoup moins graves. La recherche clinique dans le domaine doit maintenant permettre d'optimiser la prise en charge ventilatoire et générale une fois que l'ECMO VV a été initiée.

**Liens d'intérêts :** Guillaume Franchineau déclare ne pas avoir de lien d'intérêt. Alain Combes déclare avoir reçu des honoraires de consultant de Maquet, Baxter et Hemolung.

## Références

- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group, (2016) Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in Intensive Care Units in 50 countries. *JAMA* 315: 788–800
- Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Uleryk E, Brozek J, Brochard LJ; American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine, (2017) An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 1253–1263
- 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: 210–220
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration, (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: 1351–1363
- Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guerville C, Da Silva D, Zafrani L, Tiroit P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A1; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet, (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 378: 1965–1975
- Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Jüni P, Brodie D, Slutsky AS, Combes A, (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320(21): 2251
- Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt CE, Trouillet JL, Bréchet N, Nieszkowska A, Dupont H, Ouattara A, Leprince P, Chastre J, Combes A, (2013) The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 39: 1704–1713
- Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, Scheinkestel C, Cooper DJ, Brodie D, Pellegrino V, Combes A, Pilcher D, (2014) Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) Score. *Am J Respir Crit Care Med* 189: 1374–1382
- Schmidt M, Stewart C, Bailey M, Nieszkowska A, Kelly J, Murphy L, Pilcher D, Cooper DJ, Scheinkestel C, Pellegrino V, Forrest P, Combes A, Hodgson C, (2015) Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study. *Crit Care Med* 43: 654–664
- Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LCP, Bein T, Brochard L, Beutel G, Combes A, Costa EL, Hodgson C, Lindskov C, Lubnow M, Lueck C, Michaels AJ, Paiva JA, Park M, Pesenti A, Pham T, Quintel M, Marco Ranieri V, Ried M, Roncon-Albuquerque R Jr, Slutsky AS, Takeda S, Terragni PP, Vejen M, Weber-Carstens S, Welte T, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ; ReVA Research Network and the PROVE Network Investigators, (2016) Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med* 42: 1672–1684
- Franchineau G, Bréchet N, Lebreton G, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet J-L, Leprince P, Chastre J, Luyt CE, Combes A, Schmidt M, (2017) Bedside contribution of electrical impedance tomography to setting positive end-expiratory pressure for Extracorporeal membrane oxygenation-treated patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 196: 447–457
- Kimmoun A, Roche S, Bridey C, Vanhuyse F, Fay R, Girerd N, Mandry D, Levy B, (2015) Prolonged prone positioning under VV-ECMO is safe and improves oxygenation and respiratory compliance. *Ann Intensive Care* 5: 35