



HAL
open science

ECMO et thrombopénies. Une étude rétrospective, bicentrique

Virginie Amilien

► **To cite this version:**

Virginie Amilien. ECMO et thrombopénies. Une étude rétrospective, bicentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01733491

HAL Id: hal-01733491

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733491>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de
Médecine spécialisée

Par

Virginie AMILIEN

Le 18/05/2012

ECMO ET THROMBOPENIES

Une étude rétrospective, bicentrique

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Bruno LEVY, Président

Monsieur le Professeur Alain GERARD,
Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE,
Monsieur le Docteur Juan Pablo MAUREIRA,
Monsieur le Docteur Antoine KIMMOUN.

} Juges

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Administrateur Provisoire de l'Université de Lorraine : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Francis RAPHAËL
« DES Spécialité Médecine Générale	M. Walter BLONDEL
- Filières professionnalisées :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Formation Continue :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Commission de Prospective :	Professeur Didier MAINARD
- Recherche :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jacques HUBERT

Assesseeurs Relations Internationales

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétiq

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Derma-to-vénérologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô
Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

REMERCIEMENTS

AU PROFESSEUR BRUNO LEVY,

Professeur d'université de Réanimation médicale,

Pour son enseignement lors de mon passage dans son service,

Pour la confiance qu'il m'a accordée,

Pour son soutien pour la réalisation de ce travail,

Et qui me fait l'honneur de présider ce jury.

AU PROFESSEUR ALAIN GERARD,

Professeur d'université de Réanimation Médicale,
Pour sa gentillesse et sa patience,
Pour son riche enseignement en infectiologie
Qui me fait l'honneur de participer à ce jury.

AU PROFESSEUR THOMAS LECOMPTE,

Professeur d'université d'Hématologie,
Pour son aide lors de l'élaboration de ce travail,
Qui me fait l'honneur de se déplacer depuis Genève pour participer à ce jury.

AU DOCTEUR JUAN PABLO MAUREIRA,

Docteur en médecine, Chirurgien cardiaque,
Pour son aide lors de la rédaction de cette thèse,
Qui me fait l'honneur de participer à ce jury.

AU DOCTEUR ANTOINE KIMMOUN,

Docteur en médecine, Réanimateur médical,
Que je remercie pour son enthousiasme quotidien,
Pour son enseignement pendant mon stage,
Qui a accepté de diriger ce travail,
Pour le temps qu'il y a consacré,
Pour le soutien qu'il m'a apporté,
Et qui me fait l'honneur de participer à ce jury.

AU DOCTEUR JULIEN PERRIN,

Docteur en médecine, Hématologue,

Pour son enseignement et ses nombreuses explications,

Pour le temps qu'il m'a consacré pour m'aider à construire et à écrire cette thèse.

AU PROFESSEUR CHRISTIAN BRUN BUISSON,

Professeur d'université de Réanimation Médicale,

Pour son chaleureux accueil lors de mon stage,

Pour la participation de son service pour l'élaboration de cette thèse.

Aux secrétaires des services de Réanimation médicale de Nancy et du CHU Henri Mondor

Pour leur aide à la récupération des données nécessaires à cette thèse :

**ISABELLE KWIATKOWSKI, CLAUDINE PERRIN, NATHALIE PERRAUDIN, SOPHIE TOUATI
ET FIORELLA DELCAMPE.**

AU PROFESSEUR FRANÇOIS CHABOT,

Professeur d'université de Pneumologie,

Pour son accueil chaleureux à mon arrivée dans son service,

Pour la formation de pneumologie qu'il m'a donnée,

Pour le sens clinique qu'il m'a enseigné,

Pour son aide tout au long de mon internat,

Qui me fait l'honneur de participer à ce jury.

AU PROFESSEUR PIERRE EDOUARD BOLLAERT,

Professeur d'université de Réanimation Médicale

Pour son soutien indéfectible,

Qui m'a permis de préparer la spécialité de mon choix.

A l'équipe de Réanimation Médicale de l'hôpital Brabois,

Aux **DOCTEURS LAURA MULLER, JESSICA PERNY, PIERRE PEREZ, CARINE THIVILLIER**

Pour leur riche enseignement et leur patience au cours de mon apprentissage.

A l'équipe du service des Maladies Respiratoires,

AU PROFESSEUR CHAOUAT,

AUX DOCTEURS AYMAN KHEIR, EMMANUEL GOMEZ, ANNE GUILLAUMOT,

Pour leur enseignement quotidien dans le domaine de la pneumologie et

Pour leur bonne humeur.

A l'équipe de Réanimation Médicale du CHU Henri Mondor,

**AUX DOCTEURS ARMAND MEKONTSO-DESSAP, FREDERIC SCHÖRTGEN, KEYVAN RAZAZI,
FLORENCE BOISSIER, GUILLAUME CARTEAUX, NICOLAS DE PROST,
AURELIEN SEEMANN, SHIRLEY SPAGNOLO,**

Pour leur accueil, leur bonne humeur, leur soutien et leur riche enseignement lors
De mon dernier semestre d'internat.

A l'équipe de Pneumologie de l'hôpital Jean Monnet,

**AUX DOCTEURS BERNARD CHAMPY, FRANÇOISE COUVAL, JEAN-LOUIS COLLIGNON,
JEAN-PIERRE PONTHER**

AINSI QU'À TOUTE L'ÉQUIPE PARAMÉDICALE ET AUX SECRÉTAIRES,

Avec lesquels j'ai eu grand plaisir à travailler pendant un an.

A l'équipe de Réanimation Médicale de l'hôpital Bicêtre,

AUX PROFESSEURS CHRISTIAN RICHARD, JEAN LOUIS TEBOUL ET XAVIER MONNET,

AUX DOCTEURS NADIA ANGUEL, JEAN FRANÇOIS GEORGER,

NICOLAS DUFOR, JULIEN JABOT, DAVID OSMAN,

Qui m'ont accueillie externe dans le service et qui m'ont fait découvrir et aimer la
Réanimation et qui en ont fait ma vocation.

A mes co-internes et amis,

ELENA VOICU, ANTOINE GUERDER, JULIE DELEMAZURE, MELANIE REMOIVILLE,

FRANCK LAPORTE, PIERRE LUXEMBOURGER ET ROMAIN TACK,

KIM BLANC, PAUL BARSOUM, OPHELIE BRAULT MESLIN,

ARNAULT GALAT, MATHIEU UZZAN.

Avec lesquels travailler fut un plaisir.

A mes amies de longue date,

CELIA MORLOT ET OCEANE GADROY PIERRE,

Pour avoir toujours été là.

A AGNES,

Pour sa gentillesse et ses encouragements permanents.

A MON FRERE, CHARLES,

Pour sa complicité et son soutien.

A MES GRANDS PARENTS,

Pour leur présence et tous les bons souvenirs ensemble.

A MES PARENTS,

Pour leur soutien indéfectible et de chaque instant

Sans lesquels je n'aurais pas pu réaliser le premier rêve de ma vie.

A MON MARI, SYLVAIN,

Pour son soutien, son aide et son amour quotidien et sans lequel je n'aurais

Pas réalisé le second rêve de ma vie.

A MON FILS, ANTOINE,

Second rêve de ma vie,

Qui fait de moi chaque jour, la mère la plus heureuse et la plus fière du monde.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	3
I. HISTOIRE DE L'ASSISTANCE CIRCULATOIRE	4
II. COMPOSITION DE L'ECMO	5
II.1. CANULES	5
II.2. POMPES	5
II.3. MEMBRANE D'OXYGENATION	6
III. L'ECMO VEINO VEINEUSE	8
III.1. FONCTIONNEMENT DE L'OXYGENATEUR	8
III.1.A. Elimination du dioxyde de carbone	8
III.1.B. Oxygénation	9
III.2. REGLAGES DU RESPIRATEUR AU COURS DE L'ECMO VEINOVEINEUSE	9
III.3. INDICATIONS DE L'ECMO VEINOVEINEUSE	10
III.4. CONTRE- INDICATIONS DE L'ECMO VEINOVEINEUSE	11
III.5. PRONOSTIC DE L'ECMO VEINOVEINEUSE	12
III.6. AVANTAGES DE L'ECMO VEINOVEINEUSE	13
III.7. INCONVENIENTS DE L'ECMO VEINOVEINEUSE	14
III.8. SEVRAGE DE L'ECMO VEINOVEINEUSE	15
IV. ECMO ARTERIOVEINEUSE	16
IV.1. PRINCIPES TECHNIQUES	16
IV.1.A. Circuit de l'ECMO artérioveineuse	16
IV.1.B. Pression artérielle	17
IV.1.C. Oxygénation et décarboxylation	18
IV.2. GESTION DU RESPIRATEUR	18
IV.3. INDICATIONS DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE	19
IV.4. CONTRE-INDICATIONS DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE	20
IV.5. PRONOSTIC DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE	20
IV.6. AVANTAGES DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE	22
IV.7. INCONVENIENTS DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE	22
VI.8. SEVRAGE DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE	22
V. COMPLICATIONS DE L'ECMO	24
V.1. COMPLICATIONS COMMUNES	24
V.1.A. Complications mécaniques de l'ECMO	24
<i>Thromboses</i>	24
<i>Embolies gazeuses</i>	25
<i>Dysfonctionnement de la membrane</i>	26
<i>Rupture des tubulures</i>	27
<i>Canules</i>	27
<i>Décanulation accidentelle</i>	27
<i>Défaillance de la pompe</i>	28
V.1.B. Complications non mécaniques de l'ECMO	28
<i>Complications infectieuses</i>	28
<i>Complications neurologiques</i>	29
V.2. COMPLICATIONS SPECIFIQUES DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE	29
V.2.A. Syndrome d'Arlequin	29
V.2.B. Défaillance hémodynamique persistante	29
V.2.C. Œdème pulmonaire	30
V.2.D. Ischémie aiguë de membre	30

V.2.E. Complications hémorragiques spécifiques	30
V.3. COMPLICATIONS SPECIFIQUES DE L'ECMO VEINOVEINEUSE	31
V.3.A. Hypoxémie et désaturation veineuse	31
V.3.B. Instabilité hémodynamique	31
VI. ECMO, HEMOGRAMME ET COAGULATION	32
VI.1. L'ACTIVATION DE LA COAGULATION	32
VI.2. GESTION DE L'HEPARINE ET AUTRES ANTICOAGULANTS	34
VI.3. CONSEQUENCES CLINIQUES	34
<u>DONNEES OBSERVATIONNELLES</u>	36
PARTIE 1 OBJECTIFS DE L'ETUDE ET METHODES	37
I. HYPOTHESES	38
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	38
III. METHODES	38
PARTIE 2 RESULTATS	42
I. POPULATION	43
II. INDICATIONS	45
III. DESCRIPTION DE L'ECMO	45
VI. COMPLICATIONS	45
VII. LES THROMBOPENIES SOUS ECMO	46
VIII. SAIGNEMENTS ET TRANSFUSIONS	52
IX. EVOLUTION CHEZ LES SURVIVANTS	55
IX.1. ÉVOLUTION AU COURS DU SEJOUR	55
IX.2. ÉVOLUTION A 3 MOIS	55
PARTIE 3 DISCUSSION	57
<u>CONCLUSION</u>	63
<u>ANNEXES</u>	64
ANNEXE 1 : ANTECEDENTS DES PATIENTS	64
ANNEXE 2 : PARAMETRES DE L'ECMO	65
ANNEXE 3 : ECMO VEINOVEINEUSE	66
ANNEXE 4 : ECMO ARTERIOVEINEUSE	67
ANNEXE 5 : COMPLICATIONS DE REANIMATION	68
ANNEXE 6 : COMPLICATIONS DE L'ECMO	69
ANNEXE 7 : THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE	70
ANNEXE 8 : NUMERATION PLAQUETTAIRE EN FONCTION DE L'ECMO	71
ANNEXE 9 : SAIGNEMENTS	72
ANNEXE 10 : CAUSES DE DECES	74
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	75

INTRODUCTION

L'ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) constitue une thérapie de sauvetage au cours du SDRA ou du choc cardiogénique réfractaires aux traitements conventionnels. Elle permet, en cas de défaillance respiratoire, la mise au repos des poumons et ainsi de limiter les lésions secondaires à la ventilation mécanique. Par ailleurs, en cas de défaillance cardiaque sévère, elle trouve aussi son indication en permettant le maintien d'une perfusion tissulaire satisfaisante dans l'attente d'une récupération myocardique ou d'une transplantation. Cependant, cette technique se complique fréquemment entre autres, d'hémorragies coïncidant avec la survenue d'une thrombopénie. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à l'incidence, aux causes et aux conséquences éventuelles des thrombopénies survenant sous ECMO.

Nous présenterons le rationnel scientifique qui prévaut aujourd'hui à la mise des patients en choc cardiogénique ou en SDRA réfractaire sous ECMO et les causes de thrombopénies en réanimation. Ce travail portera ensuite sur la description des thrombopénies survenues au sein d'une série bicentrique, rétrospective d'ECMO.

I. HISTOIRE DE L'ASSISTANCE CIRCULATOIRE

L'assistance circulatoire (ECLS: Extra Corporeal Life Support) a été initialement développée pour le traitement des défaillances respiratoires néonatales dans les années 70 (1). Pourtant, la conception d'une assistance cardiopulmonaire a été conçue dès 1939 par le chirurgien John Gibbon qui a pu l'utiliser grâce aux progrès technologiques avec succès en 1954 au cours d'une chirurgie cardiaque (2). Ces premières machines entraînaient des lésions des cellules sanguines liées au contact direct du sang avec les gaz. En conséquence, au-delà de deux à trois heures d'utilisation, des complications létales pouvaient survenir. Par la suite, l'interposition d'une membrane d'échange en plastique a permis d'augmenter la durée de l'assistance circulatoire en améliorant l'hématose et en diminuant les complications.

Parmi ces complications, Bartlett et collaborateurs ont rapidement noté une diminution des facteurs de la coagulation et des plaquettes sur un modèle expérimental de circulation extra-corporelle chez les moutons. Ces anomalies se normalisaient à l'arrêt de l'assistance (3).

La première utilisation prolongée de l'ECLS dont le résultat est probant a été rapportée en 1971, chez un patient de 24 ans atteint d'un SDRA suite à un traumatisme thoracique (4). Dans les années suivantes, l'indication de l'ECMO chez les nouveaux nés en insuffisance respiratoire ou cardiaque aiguë réfractaire se généralisait (1).

Ainsi, Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu SDRA chez l'adulte s'est imposé comme la principale indication de l'ECMO respiratoire. Le SDRA reste une pathologie sévère grevé d'une mortalité de 40 à 60% même en cas de prise en charge optimale (5-9). L'ECMO constitue donc un recours thérapeutique d'exception en cas d'hypoxémie persistante réfractaire. L'étude CESAR a confirmé l'intérêt de cette prise en charge invasive en retrouvant sur un large collectif, une baisse de la mortalité sous ECMO de 47% vs. 63% dans le groupe conventionnel (10).

II. COMPOSITION DE L'ECMO

Le circuit de l'ECMO est composé (11):

- d'une canule d'aspiration (canule veineuse),
- d'une pompe,
- d'une membrane d'oxygénation,
- d'une canule de réinjection (canule artérielle),
- de tubulures.



[Figure 1](#) :
Patiente sous ECMO veino-veineuse

II.1. CANULES

Pour obtenir un drainage et une réinjection satisfaisants, le diamètre des canules est adapté à leur longueur (loi de Poiseuille). La canule de drainage dont l'implantation peut être fémorale ou jugulaire par voie périphérique a un diamètre compris entre 23 et 30 french, compte de tenu de sa longueur supérieure à 50 cm. A l'inverse, la canule de réinjection dont le site est fémoral est courte et son diamètre est plus faible, situé autour de 17 french. En cas de canulation centrale, ces canules se situent au niveau de l'oreillette droite et de l'aorte ascendante.

II.2. POMPES



[Figure 2](#) :
Une pompe de type centrifuge

Les pompes centrifuges fonctionnent avec une hélice magnétique qui tourne rapidement, jusqu'à 5000 tours par minute. Le débit est précharge et postcharge dépendant. Il n'y a donc pas de relation fixe entre le nombre de tours/minute et le débit sanguin ce qui impose la présence d'un débitmètre.



Figure 3 : Une interface d'ECMO

II.3. MEMBRANE D'OXYGENATION

Il existe différents types de membranes : (11)(12)

- membranes plates / fibres creuses,
- membranes avec ou sans micropores :
 - o les membranes non microporeuses permettent des échanges gazeux uniquement par diffusion,
 - o les membranes microporeuses sont percées d'orifices micrométriques à travers lesquels se déroulent les échanges gazeux.

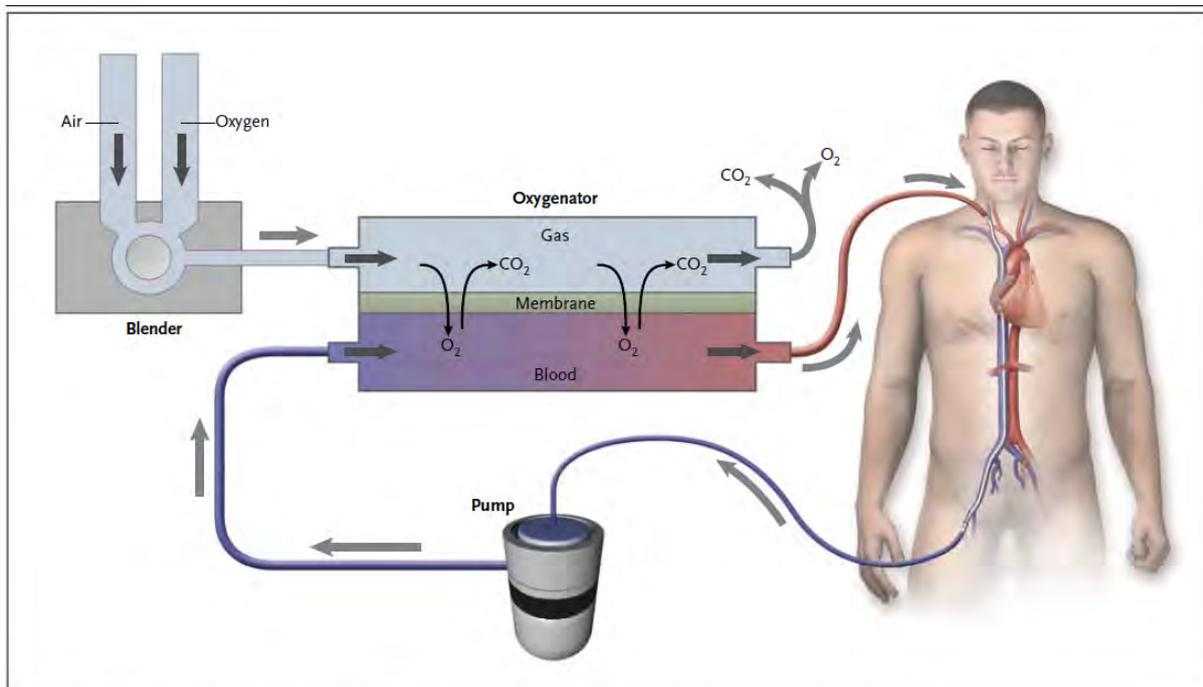


Figure 2. The Oxygenator in Venovenous ECMO.

The extracorporeal membrane oxygenation pump delivers venous blood to the oxygenator. This device is divided into two chambers by a semipermeable membrane. The venous blood enters the oxygenator and travels along one side of the membrane (the blood side), while fresh gas, known as sweep gas, is delivered to the other side (the gas side). Gas exchange (oxygen uptake and carbon dioxide elimination) takes place across the membrane. The oxygenated blood is then reinfused into the patient's venous system. The composition of the gas on the gas side of the oxygenator membrane is determined by adjustment of a blender that mixes room air with oxygen for delivery into the oxygenator.

Figure 4 : L'oxygénateur (13)

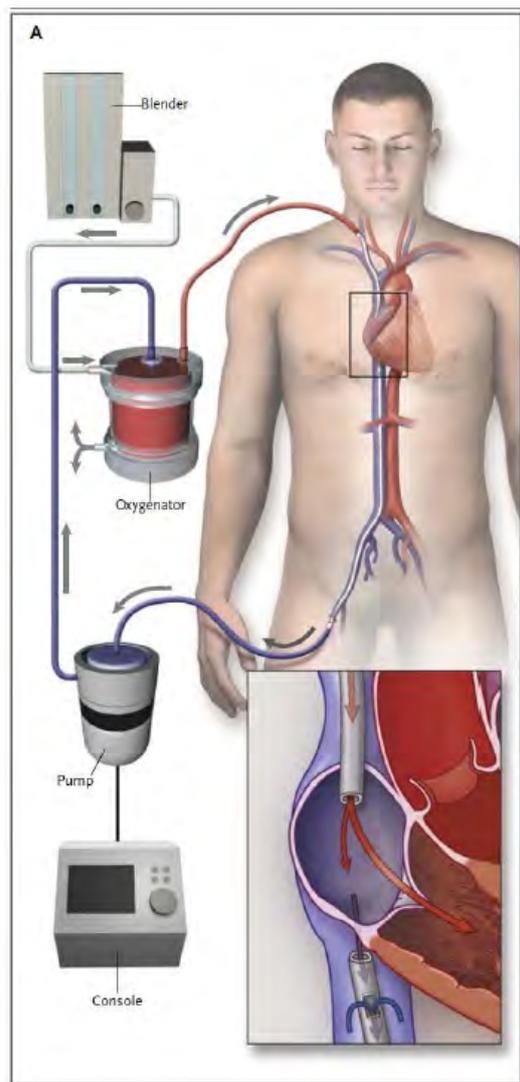
L'oxygénateur est composé d'une membrane de polyméthylpentène (PMP) percée de micropores. Leur durée de vie optimale se situe autour de 21 jours (14).

Grâce à ces membranes, la quantité de produits sanguins labiles (culots globulaires rouges et plaquettes) à perfuser a diminué. Par ailleurs, ces oxygénateurs intègrent dans la coque un échangeur de chaleur. La résistance hémodynamique liée à l'oxygénateur est faible et de hauts débits sont possibles (15).



[Figure 5](#) : Un oxygénateur

III. L'ECMO VEINO VEINEUSE



L'ECMO veino-veineuse constitue une suppléance pulmonaire. Son utilisation est en nette augmentation depuis la fin des années 90 et a explosé avec l'épidémie de grippe H1N1 en 2009.

[Figure 6](#) : Schémas représentant une ECMO veino-veineuse (13)

III.1. FONCTIONNEMENT DE L'OXYGENATEUR

Tout d'abord, l'appellation « oxygénateur » est inappropriée car celui-ci permet à la fois d'oxygéner et de décarboxyler le sang.

Au niveau de la membrane d'oxygénation, les échanges gazeux se font par diffusion (16).

III.1.A. Elimination du dioxyde de carbone

Un élément déterminant de la décarboxylation est la concentration de CO_2 de part et d'autre de la membrane. La régulation des gaz est assurée par un débitmètre et un mélangeur. Le transfert de CO_2 est indépendant du débit sanguin mais dépendant du débit de balayage de gaz, de la surface de la membrane et du gradient de diffusion. Ainsi, une augmentation du débit de gaz permet une diminution de la PaCO_2 . Une perte de surface de la membrane (liée à la présence de caillots par exemple) entraîne une altération de l'élimination CO_2 .

III.1.B. Oxygénation

La pression partielle en oxygène est élevée dans le mélange de gaz, ce qui permet une diffusion rapide à travers la membrane. Les hématies en contact avec la membrane sont rapidement saturées en oxygène. L'oxygénation dépend du débit sanguin mais pas du débit de gaz (tant que la concentration en O₂ dans le mélange de gaz est supérieur à celle du sang). Elle est également influencée par l'épaisseur de la membrane, par la concentration en O₂, par la présence de pores et leur diamètre ainsi que par la surface de la membrane.

La saturation veineuse en oxygène est déterminée au sein de l'oreillette par le sang réoxygéné amené par la canule de réinjection et par le retour de sang veineux mêlé de l'organisme.

La saturation artérielle en oxygène résulte donc de la somme de la SvO₂ en provenance de l'organisme et de l'ECMO ainsi que de l'oxygénation assurée par les poumons. Elle est déterminée par :

- le débit de l'ECMO,
- le retour veineux du patient (débit cardiaque),
- le degré de recirculation,
- la saturation veineuse du sang veineux mêlé en oxygène du patient,
- la fonction pulmonaire.

La pompe de l'ECMO doit donc assurer un débit suffisant pour permettre des échanges gazeux satisfaisants (17).

Bien que l'ECMO ne n'ait pas d'effet hémodynamique direct, elle améliore l'oxygénation artérielle, notamment au niveau coronarien, ce qui peut améliorer la fonction myocardique (16).

III.2. REGLAGES DU RESPIRATEUR AU COURS DE L'ECMO VEINOVEINEUSE

Le respirateur est réglé de façon à diminuer les lésions pulmonaires liées à la ventilation mécanique (VILI : Ventilatory Induced Lung Injury). Le but est de limiter

les microatélectasies et les forces de cisaillements liées à leur levée. Ainsi, le poumon est « mis au repos ». Habituellement, le respirateur est réglé comme tel :

- Pressions de crête entre 20 et 25 cm d'eau,
- Volume courant inférieur à 100 ml,
- PEP (Pression Expiratoire Positive) entre 10 et 15 cm d'eau,
- Fraction inspirée en oxygène (FiO₂) inférieure à 80%,
- Fréquence respiratoire discutée (de 4 à 8 par minute pour certains, entre 15 et 30 dans l'étude EOLIA) (11; 18; 19).

III.3. INDICATIONS DE L'ECMO VEINOVEINEUSE

L'ECMO vv est indiqué en cas de SDRA réfractaire défini par un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 100 mmHg, une différence alvéolo-artérielle en oxygène supérieure à 600 mmHg et une fraction de shunt intra-pulmonaire supérieur à 30 % malgré un traitement médical bien conduit (20). Ce type de patient peut bénéficier de l'ECMO mais la sélection des malades doit être soigneuse. Il est indispensable que la pathologie responsable de l'état respiratoire soit réversible et que le patient ne présente pas de contre-indication à l'ECMO. Le risque de mortalité en cas de SDRA est estimé à 50% lorsque le rapport PaO₂/FiO₂ est inférieur à 150 mmHg en FiO₂ 90% et/ou avec un score de Murray à 2 ou 3. Ce risque s'élève à 80% lorsque le rapport PaO₂/FiO₂ est inférieur à 80 mmHg en FiO₂ 90% et/ou avec un score de Murray à 3 ou 4. L'ECMO trouve son indication en cas de SDRA lorsque la probabilité de décès est supérieure ou égale à 80%.

[Tableau 1 : Score de Murray](#)

Nombre de points	0	1	2	3	4
Nombres de cadrans atteints	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	> 300	< 300	< 225	< 175	< 100
Compliance	> 80	< 80	< 60	< 40	< 20
PEP (cmH ₂ O)	< 5	> 5	> 8	> 11	> 14

L'hypercapnie responsable d'une acidose inférieure à 7,20 sous sédation, curarisation, en normothermie, avec une ventilation mécanique optimale constitue également un critère d'assistance.

La dysfonction primaire du greffon pulmonaire post transplantation constitue également une indication à l'ECMO vv (21).

Les critères objectifs varient en fonction des études comme en témoigne le tableau 2.

Tableau 2 : Indications de l'ECMO au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (22)

Title	Year of publication	Indications for ECMO	References
Zapol et al.	1979	PaO ₂ /FiO ₂ ratio <50 for >2 h, or PaO ₂ /FiO ₂ ratio <83 with FiO ₂ ≥0.6 and ≥5 cmH ₂ O PEEP for >12 h, and intrapulmonary shunt >30% of cardiac output when measured at FiO ₂ 1.0 and ≥5 cmH ₂ O PEEP	[8]
CESAR	2009	Murray score ≥3.0, or uncompensated hypercapnia with pH <7.20	[4]
EOLIA	Ongoing	Severe ARDS defined according to usual criteria, and meeting one of the three following criteria of severity: (a) PaO ₂ /FiO ₂ ratio <50 with FiO ₂ ≥0.8 for >3 h, despite optimization of mechanical ventilation and despite possible recourse to usual adjunctive therapies (NO, recruitment maneuvers, prone position, HFO ventilation, almitrine infusion) (b) PaO ₂ /FiO ₂ ratio <80 with FiO ₂ ≥0.8 for >6 h, despite optimization of mechanical ventilation and despite possible recourse to usual adjunctive therapies (NO, recruitment maneuvers, prone position, HFO ventilation, almitrine infusion) (c) pH <7.25 for >6 h (RR increased to 35/min) resulting from MV settings adjusted to keep Pplat ≤32 cmH ₂ O (first, Vt reduction by steps of 1 ml/kg to 4 ml/kg then PEEP reduction to a minimum of 8 cmH ₂ O)	[51]
ELSO guidelines	2009	PaO ₂ /FiO ₂ ratio <80 with FiO ₂ ≥0.9 and Murray score 3-4, or CO ₂ retention with PaCO ₂ >80 mmHg or inability to achieve adequate ventilation with Pplat ≤30 cmH ₂ O, or severe air leak syndromes	[52]

CESAR conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure study, *EOLIA* extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome trial, *ELSO* extracorporeal life support organization, *PEEP* positive end-expiratory pressure, *ARDS* acute respiratory distress syndrome, *NO* nitric oxide, *HFO* high-frequency oscillation, *RR* respiratory rate, *MV* minute ventilation, *Vt* tidal volume

III.4. CONTRE- INDICATIONS DE L'ECMO VEINOVEINEUSE

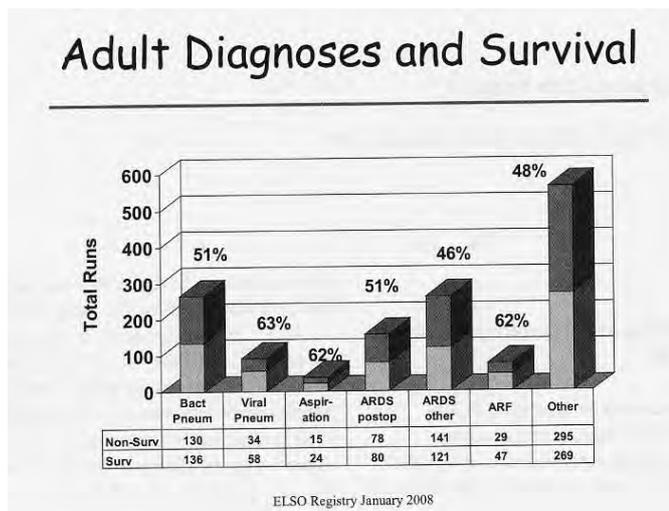
Les contre-indications retenues sont (11; 12; 21; 23):

- âge avancé,
- comorbidité sévère engageant le pronostic vital dans les 5 ans,
- défaillance multiviscérale avec IGS 2 supérieur à 90 ou SOFA > 15,
- coma non médicamenteux secondaire à un arrêt cardiaque,
- décision de limitations thérapeutiques,
- impossibilité technique d'abord veineux et/ou artériel,
- IMC > 40 Kg/m²,
- coagulopathie non contrôlée (contre-indication relative),
- saignement intra-crânien (contre-indication relative),
- ventilation avec pressions de plateau élevées depuis plus d'une semaine avant l'ECMO (contre-indication relative) (19; 22).

III.5. PRONOSTIC DE L'ECMO VEINOVEINEUSE

La figure 7 illustre la mortalité en fonction de l'étiologie (23).

Figure 7 : Evolution des patients sous ECMO en fonction de l'étiologie (Bact Pneum : pneumopathie bactérienne ; Viral Pneum : pneumopathie virale ; ARF : insuffisance respiratoire aiguë.) (23)



Plusieurs études retrouvent les facteurs pronostiques péjoratifs suivants (18; 24-26):

- un âge plus élevé,
- le sexe féminin,
- une acidose avant ECMO plus marquée,
- une PaCO₂ plus haute avant ECMO,
- une PaO₂ et une SaO₂ plus basses avant ECMO,
- une FiO₂ plus élevée avant ECMO,
- une durée de ventilation mécanique avant mise en place de l'ECMO plus longue,
- une durée d'ECMO plus longue,
- une consommation accrue de produits sanguins (plaquettes et culots globulaires).

Les survies sont rapportées autour de 50 - 70% (20).

Dans l'étude CESAR (27), la survie sans incapacité à 6 mois était de 63% dans le groupe ECMO contre 51% dans le groupe traitement conventionnel moyennant un coût deux fois plus élevé.

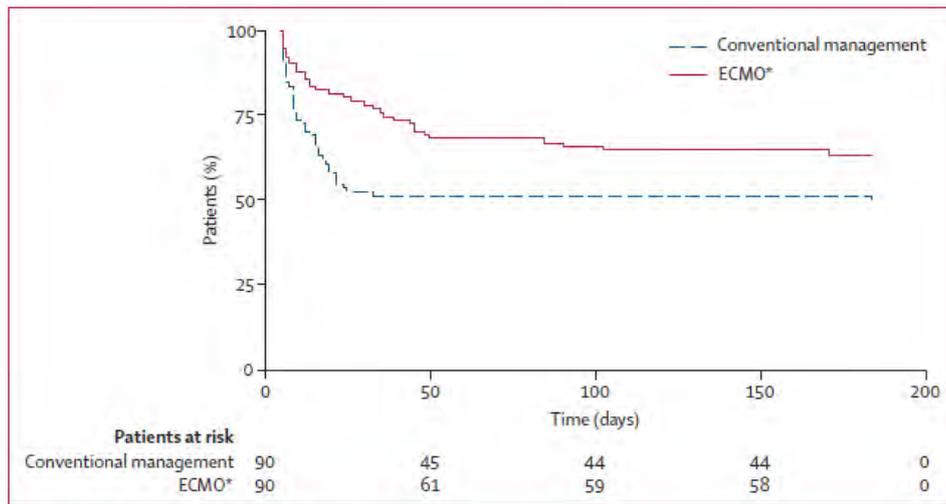


Figure 2: Kaplan-Meier survival estimates

ECMO=extracorporeal membrane oxygenation. *Patients were randomly allocated to consideration for treatment by ECMO, but did not necessarily receive this treatment.

Figure 8 : Courbe de survie des patients sous ECMO et sous traitement conventionnel au cours de l'étude CESAR (27)

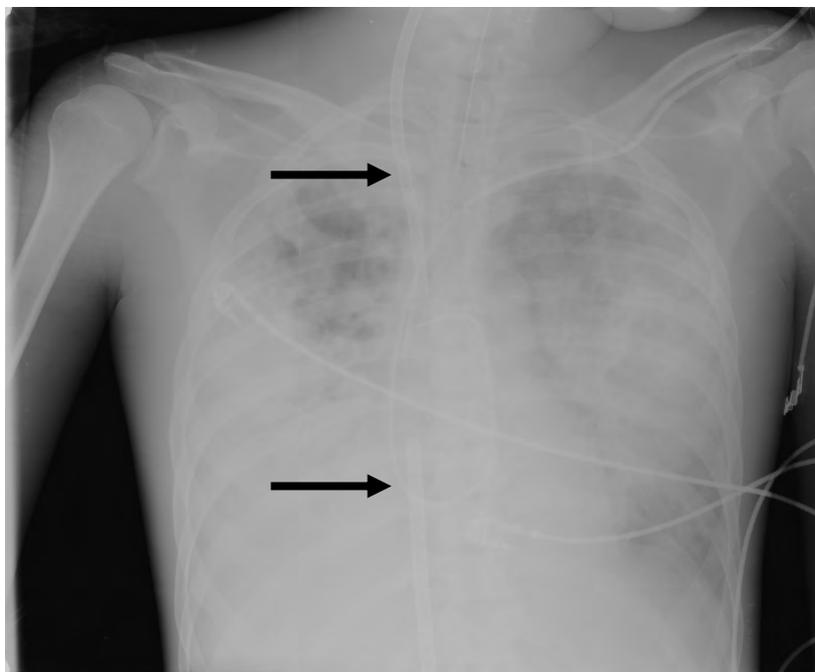
III.6. AVANTAGES DE L'ECMO VEINOVEINEUSE

Un des avantages de l'ECMO vv par rapport à l'ECMO artérioveineuse est l'absence de modification de la postcharge du ventricule gauche, ce qui évite sa sidération (28). Il semblerait que l'ECMO vv améliore indirectement la fonction cardiaque en augmentant la saturation en oxygène du sang veineux mêlé, ce qui peut diminuer les résistances vasculaires pulmonaires et la postcharge du ventricule droit. Par ailleurs, l'oxygénation myocardique est améliorée du fait que le sang saturé en oxygène est injecté au niveau de l'oreillette droite et non pas au niveau de l'aorte. L'ECMO vv n'influence ni la précharge ventriculaire droite, ni le débit sanguin pulmonaire, ni le retour veineux auriculaire gauche, ni le débit cardiaque. Elle préserve le flux sanguin pulsatile physiologique, ce qui réduit les résistances vasculaires et par conséquent la postcharge, améliorant la perfusion des différents organes.

III.7. INCONVENIENTS DE L'ECMO VEINOVEINEUSE

Les dangers de l'ECMO vv sont liés à la canulation, à la nécessité d'une anticoagulation avec des risques hémorragiques et de la présence de cathéters avec des risques infectieux, tout cela sur une période prolongée. Cette technique entraîne un shunt vrai, de part le site d'injection du sang oxygéné.

Du fait de la canulation vv, un phénomène de recirculation peut être observé : du sang déjà oxygéné par l'ECMO est immédiatement aspiré par la canule veineuse et oxygéné de nouveau,



[Figure 10](#) : Radiographie thoracique d'un patient sous ECMO veineuse avec visualisation des canules

tandis qu'une partie du flux sanguin ne l'est pas. Cela conduit à une perte de l'efficacité de la technique entraînant une diminution de l'apport en O_2 liée à l'ECMO (16). Une fraction de recirculation à 30% est jugée comme acceptable (29). Elle est influencée par le débit de pompe, la position des canules, le débit cardiaque et la taille de l'oreillette droite. L'augmentation du débit de pompe aggrave les pressions plus négatives au niveau de la canule d'aspiration, ce qui favorise la recirculation (29).

L'aide de la radiographie thoracique peut s'avérer précieuse pour visualiser la position des canules (16; 29).

Le débit cardiaque influence également la recirculation. En effet, un débit cardiaque bas favorise le phénomène puisque le sang oxygéné est moins rapidement éjecté de l'oreillette droite. L'optimisation du débit cardiaque doit donc constituer un objectif de la prise en charge du patient (29).

Enfin, la taille de l'oreillette droite influence également la fraction de recirculation. Si la cavité est petite, la probabilité que le sang déjà oxygéné soit à nouveau aspiré est plus grande qu'en cas de dilution dans un volume plus grand. Il est donc capital d'optimiser la volémie (29).

Une sidération ventriculaire droite est parfois observée, secondaire à l'hypertension pulmonaire du SDRA. Sa principale conséquence est une dilatation des cavités droites pouvant être responsable d'un phénomène d'adiastolie ventriculaire gauche de cœur pulmonaire aigu. Dans ce cadre, l'ECMO vv peut être inefficace du fait de l'incompétence ventriculaire droite et un recours à l'ECMO av est nécessaire.

III.8. SEVRAGE DE L'ECMO VEINOVEINEUSE

Le sevrage consiste à décroître progressivement le débit de l'ECMO afin de diminuer l'assistance qu'elle apporte au patient. Ce débit bas ne doit pas être maintenu de façon prolongée sous peine de voir apparaître des thrombi dans le circuit (29). Il n'existe pas de test de sevrage de référence. Le plus souvent, la FiO_2 , le balayage et le débit de l'ECMO sont diminués. Une bonne tolérance gazométrique et hémodynamique de l'épreuve permet d'envisager la décanulation.

La durée moyenne de guérison pulmonaire s'étend de une à trois semaines, parfois davantage. Les signes de récupération sont l'amélioration de la gazométrie artérielle malgré un débit constant, la possibilité de diminuer débit, l'augmentation de la compliance pulmonaire et l'amélioration radiologique. Par ailleurs, la saturation artérielle augmente plus rapidement que la saturation veineuse en oxygène. Un sevrage peut être tenté lorsque la saturation artérielle en oxygène reste supérieure à 90% avec un débit d'ECMO de 1 à 2L/min (ou 40 à 50 ml/kg/min).

IV. ECMO ARTERIOVEINEUSE

L'ECMO av constitue une suppléance pulmonaire et cardiaque. Son utilisation s'est diffusée et augmente depuis les années 1990 (Figure 11) (30).

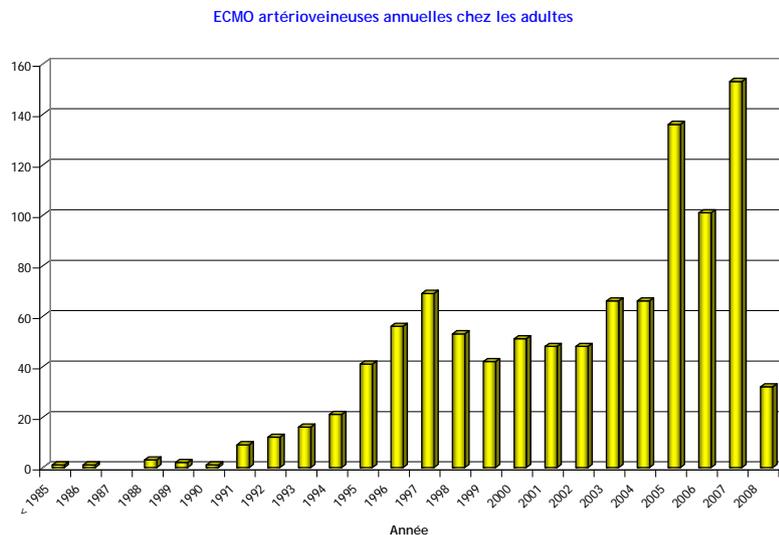


Figure 11 : Nombre d'ECMO artérioveineuses en fonction des années chez les patients adultes (année 2008 incomplète) (30)

Elle apporte du sang oxygéné et décarboxylé dans l'aorte descendante.

IV.1. PRINCIPES TECHNIQUES

IV.1.A. Circuit de l'ECMO artérioveineuse

Dans le cadre d'une ECMO av, le principe technique repose sur un shunt partiel cardio- pulmonaire. Le sang veineux est relevé par une canule dont le site d'insertion est fémoral ou jugulaire et le site de recueil au niveau de l'oreillette droite. Il est oxygéné et décarboxylé par l'oxygénateur puis réinjecté par une canule de réinjection au niveau de l'aorte descendante en cas de canulation périphérique (insertion fémorale) ou

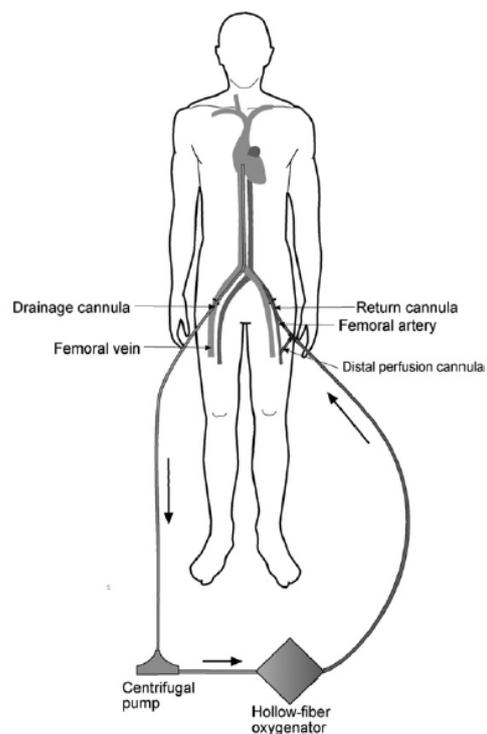


Figure 12 : Un circuit d'ECMO artérioveineuse périphérique

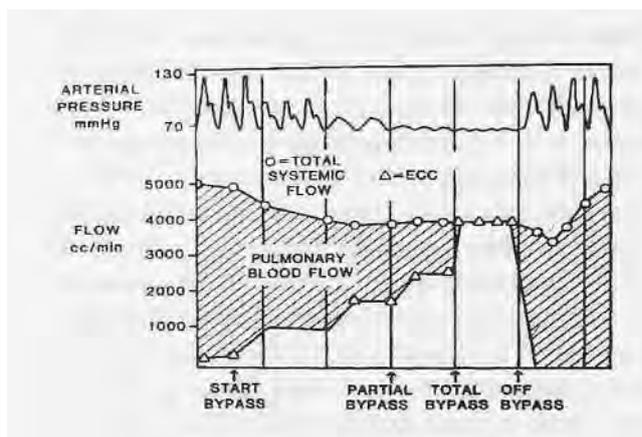
ascendante en cas de canulation centrale (11).

Une canulation centrale, réalisée au bloc opératoire par voie chirurgicale est également possible. Dans ce cas, la canule veineuse est insérée dans l'oreillette droite et la canule artérielle dans l'aorte ascendante(17; 29).

IV.1.B. Pression artérielle

La pression artérielle résulte du débit de l'ECMO, du débit cardiaque résiduel et du tonus vasculaire. Le contour de l'onde de pouls est perturbé par l'ECMO. L'augmentation de la vitesse de la pompe entraîne une diminution de la précharge des deux ventricules. Le volume d'éjection systolique est donc réduit, ce qui atténue le contour de l'onde de pouls. A l'extrême, le flux devient laminaire (pression artérielle constante). Dans ce cas, le support hémodynamique est total. Habituellement, le débit est réglé de telle sorte qu'il atteigne 60 à 80% du débit cardiaque résiduel supposé (16). Ainsi, au moins 20% du débit circule dans le cœur et les poumons et participe à l'oxygénation cérébrale (29).

Un flux laminaire lié à une sidération myocardique, entraîne une dilatation ventriculaire gauche et constitue un signe avant-coureur d'œdème pulmonaire bien que la précharge du ventricule droit soit abaissée. La solution de référence est la conversion en ECMO centrale afin de réduire la dilatation ventriculaire gauche (16).



[Figure 13](#) : Contour de l'onde de pouls sous ECMO artérioveineuse

(26)

IV.1.C. Oxygénation et décarboxylation

La PaO_2 et la $PaCO_2$ dépendent du débit cardiaque, de la fonction pulmonaire, du balayage, du débit et de la FiO_2 de l'ECMO, de l'hémoglobine et du site de convergence entre l'éjection cardiaque et l'éjection de l'ECMO. Les sites de canulation sont donc importants. Cependant, malgré une FiO_2 importante, il est possible que les apports en oxygène restent insuffisants. La mesure de la saturation veineuse en oxygène, mesurée au niveau de l'artère pulmonaire (SvO_2), permet d'apprécier la validité des réglages, notamment en terme de débit (29).

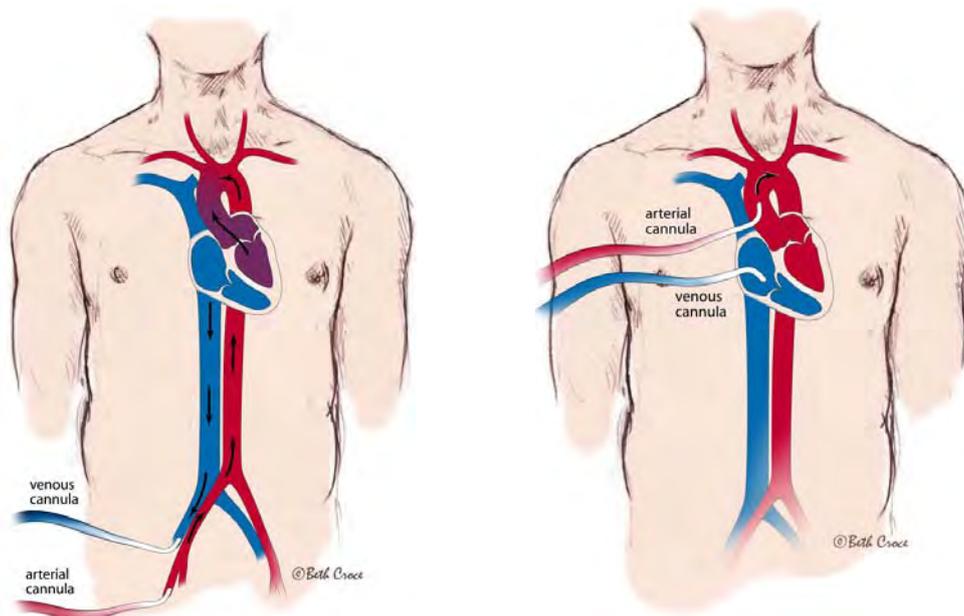


Figure 14 : Schémas illustrant la position des canules en cas d'ECMO artérioveineuse : à gauche, canulation périphérique, à droite, canulation centrale (www.casemedicine.com/...2009/ECMO.ppt)

Ce type d'ECMO permet d'attendre la récupération myocardique post infarctus ou post myocardite. Elle permet également une suppléance cardiaque dans l'attente d'une greffe (17).

IV.2. GESTION DU RESPIRATEUR

Les réglages du respirateur ne sont pas standardisés au cours de l'ECMO av. Ils sont à déterminer en fonction de la compliance pulmonaire, des résultats de la gazométrie artérielle et des radiographies thoraciques. En cas de dommage

alvéolaire diffus, le respirateur doit être réglé en ventilation apnéique afin de prévenir les barotraumatismes et l'évolution vers une fibrose pulmonaire liée à la ventilation mécanique. En revanche, les objectifs de saturation en oxygène sont plus élevés afin de ne pas compromettre la récupération myocardique et de ne pas augmenter les résistances vasculaires pulmonaires, ce qui favoriserait une dysfonction ventriculaire droite (30).

IV.3. INDICATIONS DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE

Les principales indications sont l'arrêt cardiaque réfractaire intra-hospitalier, le choc cardiogénique, les cardiomyopathies, les myocardites, etc... Chaque indication doit être pesée. La pathologie cardiaque doit être potentiellement réversible et le risque de mortalité doit être beaucoup plus élevé en cas de non recours à l'assistance par rapport à l'utilisation de l'ECMO. Tous les traitements médicaux doivent être mis en échec avant d'envisager cette nouvelle escalade thérapeutique (30).

Les principales indications sont donc (17):

- l'échec de sevrage du ballon de contre pulsion intra aortique ou de la circulation extra-corporelle en post opératoire (pontage, transplantation, remplacement valvulaire aortique) (31; 32),
- dysfonction primaire du greffon (21),
- l'insuffisance cardiaque engageant le pronostic vital secondaire à un infarctus du myocarde ou à une myocardite fulminante avec :
 - o un Index Cardiaque (IC) $< 2 \text{ L / min / m}^2$ et Pression Artérielle Systolique $< 90 \text{ mmHg}$ associés à une acidose lactique malgré le recours aux inotropes (dobutamine $> 20 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ +/- noradrénaline $> 0,2 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$, à la ventilation mécanique et au ballon de contre pulsion intra aortique)(33),
- l'arrêt cardiaque réfractaire intra-hospitalier (ECPR = extracorporeal cardiopulmonary resuscitation) (32; 34), si l'évènement a lieu devant témoin (35),
- l'Insuffisance Respiratoire Aiguë avec instabilité hémodynamique majeure liée à un choc septique par exemple et pas à des hautes pressions intra-thoraciques ou à une hypovolémie relative (11).

IV.4. CONTRE-INDICATIONS DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE

En sus de l'ECMO vv, on retrouve les contre-indications suivantes :

- l'insuffisance cardiaque terminale sans possibilité de transplantation,
- insuffisance mitrale ou aortique sévères (car elles s'accompagneront d'œdème pulmonaire en cours d'ECMO av),
- saignement viscéral incontrôlé,
- dysfonction neurologique ou d'un autre organe majeure,
- abords vasculaires impossibles,
- contre-indication à un traitement anticoagulant (30).

IV.5. PRONOSTIC DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE

L'Extracorporeal Life Support Organization rapporte un taux de survie globale variant entre 23 et 71%, avec des différences en fonction de l'âge et de l'indication (meilleur pronostic des myocardites et des intoxications aux cardiotropes) (30; 36-38).

Toute cause confondue, le taux de survie chez les patients adultes est de 32% d'après l'ELSO (18).

L'étude de Combes de 2008 notait les facteurs prédictifs péjoratifs suivants :

- femmes,
- patients de plus de 170 cm,
- pathologie autre qu'une myocardite,
- pose de l'ECMO pendant un arrêt cardiaque,
- défaillance rénale,
- défaillance hépatique (33).

La plupart des patients capables d'être sevrés de l'ECMO le sont après 2 à 5 jours, ce qui correspond à la fin de la sidération myocardique. La durée moyenne de l'ECMO av relevée par l'ELSO est de plus de cinq jours (18). Un bon facteur prédictif de sevrage est la FEVG quand le débit d'ECMO est abaissé (1 à 2 L/min) : si la FEVG est inférieure à 30% au deuxième jour de prise en charge, la probabilité

de récupération et de sevrage est beaucoup plus faible que dans le cas contraire (39). En cas d'embolie pulmonaire massive, le taux de survie est de 65 % (23). En l'absence de projet d'assistance ventriculaire ou de transplantation, il n'y a pas de raison de laisser l'ECMO plus de 5 à 7 jours sauf en cas de myocardites (17).

En cas d'arrêt cardiaque réfractaire (ECPR), les facteurs d'évolution favorable sont la mise en place précoce de l'ECMO, la bonne sélection patient, la disponibilité immédiate de l'ECMO, la présence d'une équipe entraînée dans un centre disposant de chirurgie et de la qualité de la réanimation initiale (40-42). Les troubles du rythme doivent être corrigés car leur persistance (notamment la fibrillation ventriculaire) entraîne une dilatation ventriculaire, ce qui peut causer des dommages myocardiques irréversibles (30). L'impossibilité de normaliser la lactatémie et le pH ainsi que la persistance d'une défaillance rénale et/ou hépatique semblent être associés à un plus mauvais pronostic. De même, le recours à l'épuration extra-rénale constitue un élément péjoratif. Les taux de survie après ECPR avoisinent les 30% d'après les registres de l'ELSO (43). Cependant l'étude de Le Guen de 2009, montre un taux de décès au cours de l'arrêt cardiaque extra hospitalier à 90% dans les 48 premières heures avec une survie à 28 jours de seulement 4% (44; 45). Cette indication n'est donc plus retenue.

L'indication de l'ECPR post chirurgie cardiaque semble être associée à un meilleur pronostic. Les probabilités de sevrage et de survie sont d'autant plus faibles que la durée de la réanimation a été longue (46). Dans des populations très sélectionnées de patients présentant un arrêt cardiaque intra-hospitalier d'origine toxique ou cardiaque, des survies sans séquelle neurologique ont été rapportées dans 20 à 30% des cas (45; 47-49). L'étude de Chen et al. de 2008 montrait un bénéfice de survie lors de l'ECPR, comparée à la réanimation cardio-pulmonaire conventionnelle au cours de l'arrêt cardiaque intra-hospitalier lié à une cause cardiovasculaire. Cependant, les patients ne bénéficiant pas de l'ECMO étaient plus âgés et présentaient des comorbidités plus fréquemment et l'étude n'était pas randomisée (50).

IV.6. AVANTAGES DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE

L'ECMO av baisse la précharge des cavités droites et gauches, le débit sanguin pulmonaire et donc cardiaque. Elle supplée de façon efficace la fonction pompe du cœur défaillant tout en assurant une excellente vascularisation coronaire pour la récupération myocardique. De même, la fonction pulmonaire est assurée par l'oxygénateur. (29; 51-53).

IV.7. INCONVENIENTS DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE

L'ECMO av est une assistance de courte durée grevée de nombreuses complications : ses dangers sont liés à la canulation, à la nécessité d'une anticoagulation efficace et de la présence de cathéters sur une période prolongée. Par ailleurs, la perfusion pulmonaire est court-circuitée, ce qui peut entraîner une ischémie. Il existe un risque d'ischémie aiguë du membre inférieur en cas de canulation artérielle fémorale. L'augmentation de la postcharge du ventricule gauche peut favoriser une sidération de ce dernier (28). Par ailleurs, la réinjection au niveau aortique a pour conséquence la présence de sang pauvre en oxygène au niveau des artères pulmonaires, ce qui entraîne une vasoconstriction des capillaires pulmonaires et une augmentation de la postcharge ventriculaire droite (29).

VI.8. SEVRAGE DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE

En cas d'ECMO av, le sevrage n'est envisageable que si la courbe de pression artérielle sanglante est pulsatile. La fonction cardiaque doit être évaluée en échocardiographie avec une mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche et de l'intégrale temps vitesse sous aortique. Le sevrage peut être réalisé sous inotropes. Un monitoring hémodynamique est souhaitable.

Dans la plupart des cas, la récupération cardiaque survient dans les 2 à 5 jours (36; 37; 39; 49), dans les 48 à 72 heures après une chirurgie cardiaque (30).

Lors de l'épreuve de sevrage, le débit de l'ECMO est abaissé à 1 ou 2 l/min (ou 10 à 20 ml/kg/min). Ensuite, le patient est réévalué sur le plan hémodynamique. L'étude de Aissaoui et al. de 2011 notait qu'une ITV sous aortique supérieure ou égale à 10 cm, une FEVG supérieure à 20-25% et une onde E

supérieure ou égale à 6 cm/s lorsque le débit de l'ECMO est au plus bas, permettait de prédire la sevrabilité des patients (54).

En cas de stabilité pendant deux heures, la décanulation est envisageable (11; 29).

V. COMPLICATIONS DE L'ECMO

Les complications liées à l'ECMO peuvent être mécaniques ou non. Leur fréquence varie selon les études, comme en témoigne le tableau 3 :

Complication	Incidence (%)
Blood clots (oxygenator, pump, tubing, hemofilter)	3.2-22
Bleeding (surgical site, cannulation site, gastrointestinal tract, intracranial, tracheostomy)	5.3-79
Pump failure	4.7-20
Oxygenator failure	21
Neurologic complications (intracranial bleed, stroke, seizure, encephalopathy)	13-33
Limb ischemia	13-25
Problems during cannulation	0.8-8
Nosocomial infection	17-49
Renal failure	30-58

[Tableau 3](#) : Incidence des complications au cours de l'ECMO (11)

Certaines complications sont communes et d'autres sont spécifiques selon le type d'ECMO.

V.1.COMPLICATIONS COMMUNES

V.1.A. Complications mécaniques de l'ECMO

Une étude de 2009 révélait que les complications liées à un des composants de l'ECMO surviennent chez 14,9% des patients. Ces événements sont favorisés par une utilisation prolongée (55).

Thromboses

Les thromboses représentent la complication mécanique la plus fréquente chez les patients traités par ECMO (56; 57). Leur incidence varie entre 3,2 et 22% selon les études (11). Elles sont d'autant plus fréquentes que le débit de l'ECMO est faible (30). Une anticoagulation correctement utilisée ne permet pas d'éliminer ce risque. La présence de caillots de petite taille est inévitable, du fait d'une

certaine stagnation du sang au niveau du circuit et surtout, au niveau de la membrane. Ces thrombi ne représentent pas de danger pour les patients tant qu'ils ne se trouvent pas à proximité des entrées et sorties des gaz et tant qu'ils n'entraînent pas d'augmentation de pression au niveau de la membrane. Ces éléments provoquent des turbulences dans le circuit, favorisant une lyse des cellules sanguines. La cascade de la coagulation est activée du fait du contact du sang avec un matériel étranger. L'activation de la voie extrinsèque provoque la formation de thrombi dans le circuit, ce qui auto-entretient le phénomène.

L'apparition de caillots est d'autant plus fréquente que le sang est « stagnant ». Ils peuvent donc être observés au niveau de la membrane d'oxygénation mais également du réservoir (selon le type de pompe et de circuit), de la pompe centrifuge, du filtre artériel et de l'échangeur de chaleur. Un débit trop bas peut entraîner également une coagulation du circuit (58). Les signes de thromboses sont différents selon le site où elles surviennent. La présence de caillots au niveau de la pompe centrifuge entraîne une élévation de l'hémoglobine plasmatique et une modification du bruit de la pompe peut être perçue. Une thrombose de la membrane est responsable d'une augmentation du gradient de pression de part et d'autre de l'oxygénateur, d'une diminution de la pression en oxygène après la membrane, d'une augmentation de la pression artérielle en CO₂ en l'absence de modification du balayage. Des thrombi ou de la fibrine sont visibles dans les tubulures. De manière générale, quel que soit le site de thrombose, les D dimères et les produits de dégradation de la fibrine sont augmentés et on observe des saignements importants (11).

Embolies gazeuses

La présence d'air dans le circuit d'ECMO représente 4% des complications notées dans le registre de l'ELSO (55). Ce chiffre englobe la présence de bulles de petite taille jusqu'à l'embolie gazeuse massive. Le monitoring et la régulation servo-assistée des pressions dans le circuit constitue une excellente prévention de ce type d'accident.

La rupture de membrane, secondaire à une augmentation de pression, entraîne l'irruption de sang dans la phase gazeuse et peut obstruer l'évacuation de gaz. La pression des gaz devient alors supérieure à celle du sang et des bulles

s'insinuent dans le circuit. Le piège à air de l'échangeur de chaleur est rapidement saturé et devient donc inefficace.

L'évacuation des gaz ne doit jamais être clampée (58).

Dysfonctionnement de la membrane

La défaillance de la membrane est une complication dont la fréquence varie en fonction du type utilisé (de 0% pour les oxygénateurs en polyméthylpropylène jusqu'à 18,3% des oxygénateurs avec membrane microporeuse) (55). Ce défaut peut provoquer une altération des échanges gazeux.

Plusieurs événements peuvent être responsables d'une anomalie de fonctionnement des membranes d'oxygénation.

La perfusion de la membrane peut être perturbée par des événements thrombotiques (au niveau de la canule d'aspiration ou de la membrane) ou une fuite de sang au niveau de la phase gazeuse. Ces phénomènes diminuent les échanges gazeux et augmentent les résistances et les pressions. Le monitoring des pressions avant et après la membrane permet d'alerter en cas de dysfonctionnement.

L'apparition de vapeur d'eau résultant du contact du sang chaud avec le circuit froid, est responsable d'une diminution des échanges gazeux.

Une embolie gazeuse est à craindre en cas de pression des gaz supérieure à la pression de la phase sanguine.

La membrane est surveillée par une gazométrie pluriquotidienne prélevée après l'oxygénateur (16; 58).

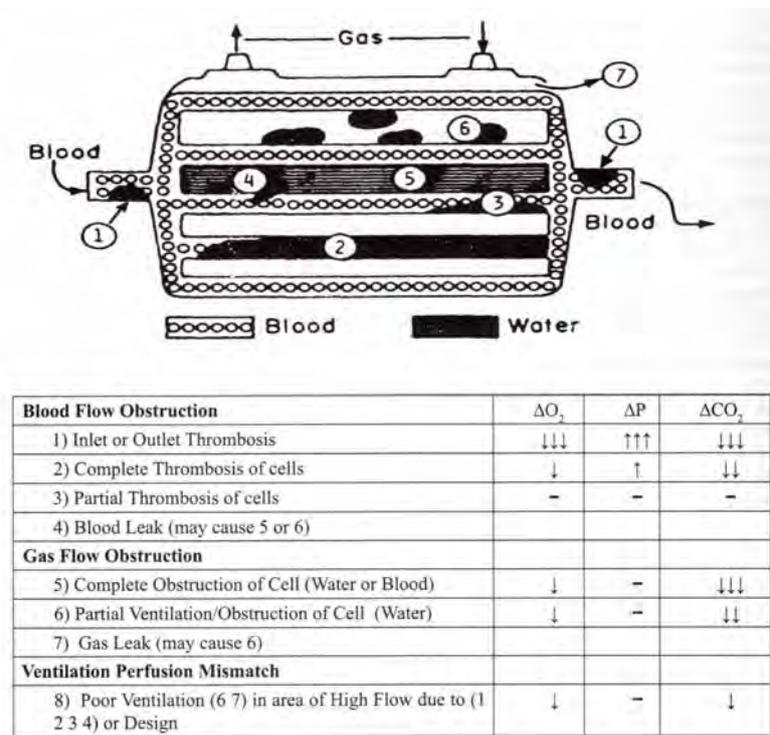


Figure 5: La membrane d'oxygénation et ses anomalies (16)

Rupture des tubulures

Il s'agit d'une complication rare (0,3%) mais grave compte tenu du diamètre des tubulures et du débit de l'ECMO (58).

Canules

Elles peuvent être responsables de lésions vasculaires au cours de la pose pouvant entraîner un choc hémorragique. Une dissection artérielle est également possible. Les canules peuvent se couder ou thromboser. Leur position doit être contrôlée par radiographie (58).

Décanulation accidentelle

Il s'agit d'une complication rare, évitable et potentiellement fatale compte tenu du diamètre des canules et du débit assuré par la pompe (58).

Défaillance de la pompe

La pompe est reliée à une batterie. En cas de défaillance de la batterie, la pompe peut être actionnée manuellement.

Les signes de défaillance de la pompe sont la présence d'une coagulopathie de consommation (caillots formés au niveau de la pompe), un bruit anormal. Une hématurie peut témoigner d'une hémolyse causée par la pompe, phénomène moins fréquent avec les pompes centrifuges. Dans ce cas, l'hémoglobine plasmatique et les D dimères augmentent (58; 59).

Une diminution du débit de la pompe peut être observée sans défaillance de celle-ci. Il s'agit d'une perte débit du circuit. La cause la plus fréquente est l'hypovolémie qui peut être suspectée lorsque les tubulures sont battantes. Les autres causes sont la tamponnade, le pneumothorax compressif, une mauvaise position de la canule (11).

V.1.B. Complications non mécaniques de l'ECMO

Complications infectieuses

Comme avec tout dispositif invasif, il existe un risque infectieux, qui sera d'autant plus frustré que la fièvre est le plus souvent absente du fait de l'ECMO (11).

L'ECMO peut se compliquer de sepsis, notamment au niveau des canules et plus particulièrement au cours de l'ECMO centrale car le thorax doit rester ouvert afin de permettre la sortie des canules (21). D'autres sites peuvent également être sujets à une infection (poumons, urines, bactériémie), les germes les plus fréquemment mis en cause étant les staphylocoques et les bacilles à gram négatif. Il a été observé que les patients de chirurgie cardiaque constituaient un groupe à risque infectieux accru par rapport aux autres patients sous ECMO

Complications neurologiques

Les complications neurologiques peuvent être redoutables. Elles sont dominées par les accidents vasculaires cérébraux (AVC) hémorragiques qui sont souvent mortels. Leur fréquence est estimée entre 1,6 et 18,9% selon les études (27). Les facteurs de risques sont une thrombopénie inférieure à 50 G/L et le sexe féminin (60). Les autres complications neurologiques sont les AVC ischémiques, les embolies gazeuses et les crises d'épilepsie (11).

V.2. COMPLICATIONS SPECIFIQUES DE L'ECMO ARTERIOVEINEUSE

V.2.A. Syndrome d'Arlequin

La réinjection étant réalisée au niveau de la crosse de l'aorte et à contre courant, l'ECMO av est responsable d'une augmentation de la postcharge ventriculaire gauche, ce qui favorise la dilatation du ventricule gauche et compromet la fonction myocardique.

Il existe une compétition entre le débit cardiaque et le débit de l'ECMO qui circulent à contre-courant l'un de l'autre. Le flux de l'ECMO est non pulsatile. En cas de dysfonction pulmonaire associée, et de compétition importante, survient le syndrome d'Arlequin : le membre supérieur droit, le pôle céphalique et les artères coronaires sont perfusés par le cœur et les poumons et sont donc moins bien oxygénés que le bas du corps qui reçoit le sang de l'ECMO. En cas de syndrome d'Arlequin, la solution la plus efficace est la conversion en ECMO centrale avec une canule de décharge ventriculaire gauche (16; 17).

V.2.B. Défaillance hémodynamique persistante

En cas de précharge et de débit total (cardiaque + ECMO) optimaux, il peut persister une hypotension artérielle liée à une diminution des résistances vasculaires. L'augmentation du débit peut améliorer l'état hémodynamique : ceci est possible en procédant à un remplissage vasculaire ou en augmentant le débit de la pompe d'ECMO. En cas d'hypotension persistante, l'utilisation d'amines vasopressives telles que la noradrénaline peut s'avérer nécessaire (29).

L'ECMO av entraîne une augmentation de la postcharge ventriculaire droite car l'hypoxémie du sang des capillaires pulmonaires est responsable de la vasoconstriction des capillaires pulmonaires. Cela peut altérer la fonction ventriculaire droite et son débit et par conséquent, diminuer la pression artérielle systémique. La réduction des résistances vasculaires pulmonaires peut être obtenue à l'aide de la dobutamine, du monoxyde d'azote et de la milrinone (29).

V.2.C. Œdème pulmonaire

L'œdème pulmonaire est une complication souvent inévitable, d'autant plus fréquent que le patient est en assistance totale ou lorsqu'il existe une incompetence valvulaire mitrale ou aortique. Il s'agit souvent d'un indice orientant vers une conversion par une ECMOav centrale en y associant une canule de décharge ventriculaire gauche. Cependant, un œdème pulmonaire peut également apparaître dans les suites de la récupération de la fonction ventriculaire et sera le témoin de l'affrontement des débits aortiques antérograde cardiaque et rétrograde de l'ECMOav.

V.2.D. Ischémie aiguë de membre

Une ischémie aiguë de membre peut survenir au cours de l'ECMO artérioveineuse avec canulation périphérique, en raison de la présence de la canule dans l'artère fémorale commune. Cette complication est prévenue par la réalisation d'un pontage (entre la canule d'ECMO et l'artère fémorale superficielle) permettant de maintenir la vascularisation en aval de la canule (21).

V.2.E. Complications hémorragiques spécifiques

Les complications hémorragiques sont particulièrement fréquentes en cours d'ECMO av dans la période post opératoire d'une chirurgie cardiaque car il peut exister une coagulopathie initiale, liée à la dilution des facteurs de coagulation, favorisée par l'hypoxémie, l'hypothermie et l'acidose. En post-opératoire, les objectifs sont une hématokrite de 35 à 45%, des plaquettes supérieures à 100 G/L et une fibrinogénémie supérieure à 1,5 g/L (30). Les complications hémorragiques

sont d'autant plus fréquentes que la canulation est centrale car il existe un risque de saignement médiastinal et sternal (21).

V.3. COMPLICATIONS SPECIFIQUES DE L'ECMO VEINOVEINEUSE

V.3.A. Hypoxémie et désaturation veineuse

En cas d'ECMO vv, une désaturation peut être secondaire à un débit de circuit insuffisant, à un phénomène de recirculation (SaO_2 basse saturation dans la canule de drainage (SdO_2) élevée), à un débit cardiaque anormalement élevé (SaO_2 et SdO_2 basses). La consommation d'oxygène peut également augmenter en cas de :

- sédation inadéquate,
- de sepsis,
- de réchauffement trop intense (refroidir à 35°C),
- de suralimentation,
- d'épilepsie (11).

V.3.B. Instabilité hémodynamique

Au cours de l'ECMO vv, il n'y a pas de support hémodynamique. Toute défaillance circulatoire peut donc être secondaire à une vasoplégie, une diminution de précharge ou une dysfonction cardiaque (11).

VI. ECMO, HEMOGRAMME ET COAGULATION

Durant l'ECMO, le sang est en contact permanent avec des substances étrangères. Tout contact du sang avec une surface qui n'est pas de l'endothélium entraîne l'initiation de la coagulation. L'équilibre entre les facteurs pro et anticoagulants qui existe au sein des vaisseaux sanguins est rompu, au profit des facteurs procoagulants. Il est donc nécessaire de prévenir la formation de thrombi par l'administration d'un anticoagulant qui peut entraîner un saignement. Les thromboses et les hémorragies sont des complications fréquemment rencontrées au cours de l'ECMO.

VI.1. L'ACTIVATION DE LA COAGULATION

L'exposition du sang à une surface non biologique entraîne une réaction inflammatoire. On assiste à une activation du système du complément, au relargage de cytokines, à l'activation des leucocytes avec expression de molécules d'adhésion, et à la production de diverses substances incluant des radicaux libres, les métabolites de l'acide arachidonique, le facteur d'activation plaquettaire (PAF), le monoxyde d'azote (NO), des protéases et l'endothéline. Une réponse anti-inflammatoire peut également être initiée au cours d'une circulation extra-corporelle. A noter que la fraction C3a du complément qui est activée au cours de la circulation extra-corporelle, le thromboxane A₂ (métabolite de l'acide arachidonique) et le PAF activent l'agrégation plaquettaire. Des prostaglandines telles que les prostaglandines E₁ et E₂ et la prostacycline sont également relarguées, de même que le NO et ont un effet au contraire, anti-agrégant plaquettaire. L'utilisation de circuits héparinés réduit la réponse inflammatoire (réduction de l'activation du complément, inhibition de l'activation des polynucléaires, diminution de l'adhésion des thrombocytes et amélioration de la fonction plaquettaire, inhibition du relargage des cytokines pro-inflammatoires) (figure 14) (61).

L'ECMO active de nombreuses cellules sanguines ainsi que des protéines plasmatiques responsables de l'inflammation. Parmi les cellules impliquées, on retient les plaquettes, les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les lymphocytes ainsi que les cellules endothéliales. L'inflammation est également liée

aux agents fibrinolytiques, au système du complément le long des voies extrinsèque et intrinsèque de la coagulation.

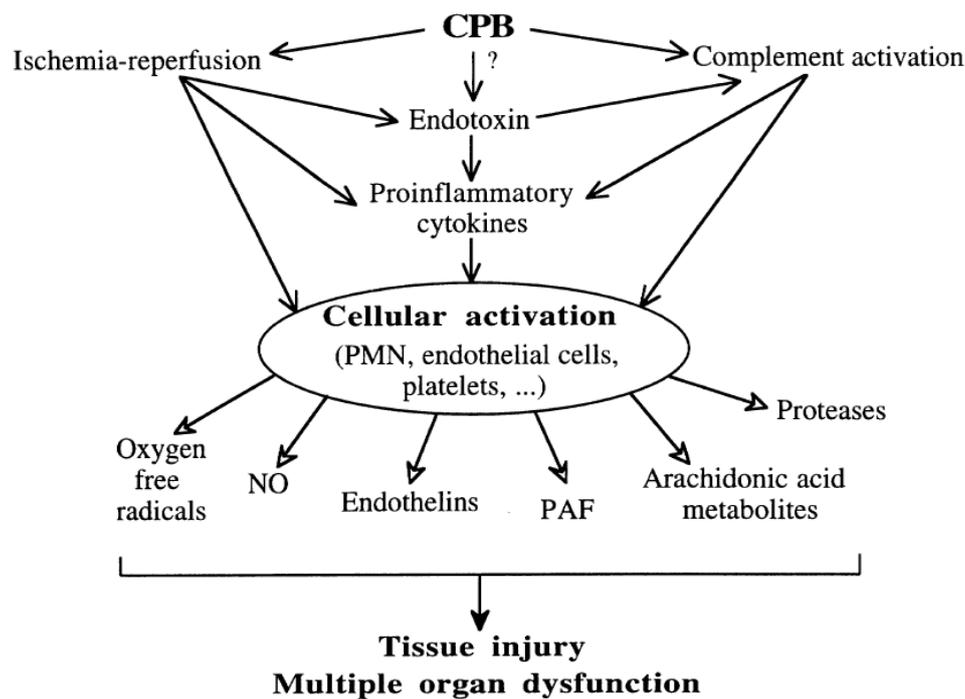


FIGURE 1. A schematic representation of the inflammatory response to CPB.

[Figure 14](#) : La réponse inflammatoire au cours de la circulation extracorporelle (CPB : CardioPulmonary Bypass ; NO : monoxyde d'azote ; PAF : Platelet Activating Factor) (61)

Les plaquettes sont activées par l'adhésion à la surface étrangère et il en résulte une agrégation plaquettaire et l'activation du système de coagulation. Cette activation et cette consommation plaquettaire existent durant toute la durée de l'ECMO. Les cytokines produites par les polynucléaires neutrophiles activés contribuent au processus inflammatoire (65). La voie intrinsèque est probablement la voie la plus impliquée au cours de l'ECMO. La voie du complément est également activée. La liaison des monocytes activés avec la surface étrangère entraîne la libération de facteur tissulaire qui peut stimuler la voie extrinsèque. Le complexe thrombine-antithrombine et les D dimères sont augmentés au cours de l'ECMO. Cette activation de la coagulation est responsable d'une coagulopathie de consommation comme en témoigne la diminution des plaquettes et des facteurs de coagulation peu après l'initiation de l'ECMO (63-65).

VI.2. GESTION DE L'HEPARINE ET AUTRES ANTICOAGULANTS

Compte tenu de cette activation de la coagulation, un traitement anticoagulant est nécessaire durant l'ECMO mais peut également favoriser des complications hémorragiques. L'héparine agit tout d'abord en accélérant l'action de l'antithrombine et inhibe la thrombine et le facteur Xa (66; 67). L'héparine est administrée en bolus au cours de l'initiation de l'ECMO puis poursuivie en perfusion continue. Le monitoring et les objectifs de TCA (Temps de Céphaline Activé) ou d'héparinémie varient selon les centres (68; 69). L'activité de l'héparine variant en fonction du taux d'anti thrombine, une mesure de ce facteur est parfois nécessaire afin de ne pas méconnaître un déficit qui compromettrait l'anticoagulation (66).

D'autres anticoagulants (danaparoïde, argatroban et lepirudine) agissant directement sur la thrombine sont disponibles et ont été testés chez des patients sous ECMO présentant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) (70; 71). Leur pharmacocinétique est plus prévisible et la réduction de la production de thrombine est plus importante qu'avec l'héparine (71). Le principal inconvénient de ces molécules est l'absence d'antidote, rendant tout surdosage ou toute hémorragie difficile à gérer. Leur demi-vie est cependant intéressante (54 minutes pour l'Argatroban et 17 minutes pour la lépirudine) hormis pour le danaparoïde (25 heures).

VI.3. CONSEQUENCES CLINIQUES

Les complications hémorragiques sont fréquentes et représentent la principale cause de morbi-mortalité au cours de l'ECMO. Ces complications sont d'autant plus importantes lorsque le patient présente une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), ce qui peut être le cas sous assistance circulatoire (65). L'étude de McManus de 1995 réalisée chez les enfants retrouvait une fréquence élevée de la CIVD sous ECMO. Par ailleurs, la consommation de plaquettes et de facteurs de coagulation au contact du circuit accroît encore davantage le risque de saignement. Une hémorragie du site opératoire, d'autant plus fréquente en cas de chirurgie cardiaque récente, est rapportée chez 6 à 32% des patients (72). La complication hémorragique la plus redoutée reste néanmoins le saignement intra-crânien.

Par conséquent, le recours à la transfusion de produits sanguins labiles est le plus souvent nécessaire pour prévenir ou traiter un saignement. Les objectifs transfusionnels sont :

- hématicrite > 35%,
- plaquettes > 100 G/L chez la plupart des patients, notamment les nouveaux nés,
- INR < 2,
- fibrinogène > 1 g/l.

Le recours aux culots globulaires, aux concentrés plaquettaires d'aphérèse, aux plasmas frais congelés et au fibrinogène est souvent nécessaire. L'anticoagulation doit parfois être interrompue en cas d'hémorragie majeure. Une chirurgie d'hémostase est parfois indispensable. L'utilisation d'anti-fibrinolytiques et de facteur VII activé peut également faciliter le contrôle du saignement (73-76).

Les thrombopénies représentent un problème récidivant en réanimation. Les conséquences de ces thrombopénies peuvent être fatales. Or, le contrôle de l'hémostase au cours de l'ECMO semble primordial pour limiter le risque hémorragique. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'incidence des thrombopénies au cours de l'ECMO, ainsi que de leurs conséquences en terme de complications hémorragiques et de mortalité.

DONNEES OBSERVATIONNELLES

PARTIE 1

Objectifs de l'étude et méthodes

I. HYPOTHESES

L'ECMO est une technique dont la généralisation dans les services de réanimation date de moins de 10 ans. Les complications liées à son utilisation sont nombreuses et n'ont pas encore été évaluées de façons formelles. Notre hypothèse est qu'une de ces complications, la thrombopénie dont l'incidence et les complications au cours d'une prise en charge par ECMO n'ont jamais été décrites, est responsable d'une mortalité importante. En étudiant les causes de cette thrombopénie nous espérons trouver des pistes thérapeutiques correctives.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif est de décrire au sein d'une population d'ECMO av et vv l'incidence de la thrombopénie, ses conséquences notamment en terme de mortalité et de morbidité.

III. METHODES

Cette étude observationnelle, rétrospective, hors loi Hurriet, bicentrique, concernait les patients hospitalisés au CHU de Nancy et au CHU Henri Mondor au cours de la période s'étalant du 01/01/2009 au 29/2/2012 et ayant bénéficié d'un traitement par ECMO veino-veineuse ou artério-veineuse.

Il a donc été recueilli de façon systématisée, lorsque l'information était disponible :

- Les données démographiques, le type d'ECMO mise en place ainsi que l'indication ;
- La durée d'hospitalisation, de l'ECMO ainsi que la position et le nombre de canules utilisées ;
- Les valeurs des scores de gravité IGS II, SOFA ;
- Les complications de la réanimation (septiques, hémodynamiques, neurologiques, rénales...) ;
- Les valeurs des paramètres ventilatoires, des gazométries artérielles et des lactates avant et après mise en place de l'ECMO ;
- Le recours aux catécholamines et leur dose maximale quotidienne ;

- Les bilans entrée-sortie définis comme la différence entre les pertes de liquides et les apports hydriques quotidiens des patients ;
- Les paramètres cardiaques échographiques (fraction d'éjection du ventricule gauche, intégrale temps vitesse sous aortique) ;
- Le territoire et le délai de revascularisation en cas de syndrome coronarien aigu ;
- Les paramètres quotidiens de l'ECMO (nombre de tours, débit, balayage, fraction d'oxygène) ;
- La survenue de complications et notamment de thrombopénies (définie comme inférieure à 150 G/L) ;
 - o Les étiologies des thrombopénies retenues dans les dossiers médicaux ;
 - o Les taux de plaquettes durant la première semaine suivant le sevrage de l'ECMO afin d'observer leur évolution.
- Les évènements hémorragiques et leur date de survenues, quelle que soit leur gravité (par exemple hématurie sans complication ou choc hémorragique). Les épisodes hémorragiques ont été répartis en trois groupes :
 - saignement sans retentissement quand aucune transfusion, ni aucune introduction ou augmentation d'amines,
 - saignement avec retentissement modéré quand une transfusion seule a été nécessaire,
 - choc hémorragique lorsqu'il y a eu nécessité d'augmenter ou d'introduire des amines ou lorsque les transfusions ont été massives (supérieures ou égales à la masse sanguine).
 - o La dose d'héparine ou d'organane chaque jour en UI/kg/heure, de même que l'héparinémie (ainsi que les surdosages définis comme une héparinémie supérieure à 0,3 ou le cas échéant, comme un TCA supérieur au triple de la valeur du témoin) ;
 - o Les modifications des posologies d'anticoagulants dans les suites de ces complications hémorragiques et le nombre de thromboses de membrane ;

- Le délai d'apparition de ces épisodes ;
- Le relevé des résultats quotidiens des hémogrammes, des bilans d'hémostase, le nombre de transfusions de produits sanguins labiles et de fibrinogène ;
- Les conséquences hémodynamiques des hémorragies grâce aux relevés des transfusions et aux doses maximales de catécholamines perfusées chaque jour ;
- Le nombre de produits sanguins labiles et la quantité de fibrinogène transfusés à la suite d'un épisode hémorragique le jour de l'accident et les jours suivants jusqu'à interruption des transfusions pendant un jour.

L'évolution au cours de l'hospitalisation et à 3 mois a été notifiée en contactant les médecins traitants et en consultant les dossiers médicaux.

L'évolution en cours d'hospitalisation a été jugée comme favorable si le patient était décanulé et survivait, défavorable dans le cas contraire. La cause du décès a été relevée.

L'évolution à 3 mois a été jugée comme favorable si le patient était vivant à cette période. Les patients survivants ont été contactés afin de connaître leur qualité de vie à distance qui était appréciée grâce à la date de reprise de leur emploi.

L'analyse de ces données a permis de déterminer la fréquence, le délai de survenue moyen, la cause et les conséquences (complications et thérapeutique) des thrombopénies.

METHODOLOGIE STATISTIQUE

Afin de répondre à l'objectif principal, les patients canulés pendant moins de 48h, décédés avant 48h de réanimation et dont le nadir de plaquettes sous ECMO est resté supérieur à 150 G/L ont été exclus de l'analyse.

Les statistiques usuelles ont été utilisées pour décrire l'échantillon : effectif et pourcentage pour les variables catégorielles, moyenne, écart-type ou médiane, Q1, Q3, pour les variables quantitatives.

Le critère de jugement principal étant la thrombopénie sous ECMO, un seuil de thrombopénie associé à la mortalité a été recherché à l'aide d'une courbe ROC. A partir de ce seuil, la variable thrombopénie a été discrétisée et utilisée dans les analyses univariée et multivariée.

Les facteurs associés à la mortalité en réanimation ont été recherchés en analyse univariée puis multivariée.

L'analyse univariée a été réalisée à l'aide des tests suivants : test du Chi 2 pour les variables catégorielles, tests de Wilcoxon et de Mann Whitney pour les variables quantitatives.

Une régression logistique modélisant la probabilité de décéder en réanimation a été réalisée. Le seuil d'entrée retenu pour les variables était fixé à $p < 0,2$.

Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$.

Les logiciels utilisés sont Microsoft Excel pour la saisie des données, MedCalc et SAS v9.2 pour l'analyse statistique.

La conception de l'enquête, la rédaction du protocole, la conception du questionnaire et l'analyse statistique ont été réalisés avec l'aide de Madame le Docteur Carole Ayav du Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy.

PARTIE 2

Résultats

I. POPULATION

Quarante patients dont 13 femmes et 27 hommes ont été inclus entre janvier 2009 et février 2012. Vingt six étaient hospitalisés au CHU de Nancy et 14 au CHU Henri Mondor. La moyenne d'âge s'élevait à 48 ans (20 - 77). L'ensemble des caractéristiques des 40 patients sont précisées dans le tableau 1. Les antécédents sont présentés en annexe 1.

L'IGS 2 moyen des patients était de 51 (22 - 99) et le SOFA score à l'admission à 11 (2-24).

Les durées moyennes de séjour en réanimation et à l'hôpital étaient respectivement de 25 (1 - 84) et 36 jours (1 - 140), les médianes étant notées à 19 et 33 jours.

Autant de patients bénéficiaient d'une ECMO av que d'une ECMO vv. Trois patients étaient initialement placés sous ECMO av relayée par la suite par une ECMO vv. Ces patients ont été classés dans les catégories précédentes en fonction du type d'ECMO utilisée le plus longtemps.

Tableau 1: Description de la population, indication, durée et évolution des ECMO (*p<0,05)										
N	ECMO artério-veineuse		ECMO veino-veineuse		Total		Survie		Décès	
	20	20	20	20	40	13	27	n ou moy. (min-max)/%	n ou moy. (min-max)/%	27
Données démographiques										
Age	51	(20-67)	44,8	(23-77)	48	(20-77)	40,8	(20-61)	51,3	(23-77)
Sexe (homme / femme)	13	7	14	6	27	13	5	8	22	5
IMC	29,8	(18,5-62,5)	28	(13,9-46,3)	29	(14-63)	26,5	(17,5-40,2)	30,1	(13,9-62,5)
Scores de gravité										
IGS 2	55,9	(22-99)	46,7	(26-99)	51	(22-99)	45,5	(26-76)	54	(22-99)
SOFA	10,7	(2-24)	10,7	(3-18)	11	(2-24)	9,3	(2-17)	11,3	(3-24)
Durée de l'ECMO en jours (moyenne)	8,85*	(1-21)	18,25*	(1-63)	14	(1-63)	11,2	(4-22)	14,7	(1-63)
Indications										
- Pneumopathie infectieuse	2	(10%)	18	(90%)	20	(50%)	6	45%	14	52%
- Infarctus du myocarde	2	(10%)			2	(5%)			2	7%
- Décompensation de cardiomyopathie	3	(15%)			3	(7,5%)	1	8%	2	7%
- Arrêt cardiaque réfractaire	7	(35%)			7	(17,5%)	3	23%	4	15%
- Intoxication aux cardiotropes	2	(10%)			2	(5%)	1	8%	1	4%
- Post opératoire de chirurgie cardiaque	2	(10%)			4	(10%)	1	8%	3	11%
- Autre	2	(10%)			2	(5%)	1	8%	1	4%
Evolution dans le service										
Durée de séjour en réanimation (j)	17,25	(1-57)	31,95	(3-84)	25	(1-84)	32,3	(11-57)	20,8	(1-84)
Durée de séjour à l'hôpital (j)	30,95	(1-140)	41,05	(3-86)	36	(1-140)	61,8*	(14-140)	23,6*	(1-86)
Décès	14	(70%)	13	(65%)	27	(67,5%)				

II. INDICATIONS

L'indication d'ECMO la plus fréquemment retrouvée était la pneumopathie infectieuse (17 patients sur 20) pour l'ECMO vv. Au cours de l'ECMO av, l'indication la plus fréquemment retenue était l'arrêt cardiaque réfractaire (n=7). Les autres indications sont détaillées en annexe 2.

III. DESCRIPTION DE L'ECMO

Tous les patients étaient canulés avec 2 canules hormis une patiente qui était équipée avec 3 canules pour une ECMO vv. Les paramètres de l'ECMO sont détaillés en annexe 2.

La durée moyenne de l'ECMO était de 14 jours (1-63), la médiane se situant à 11 jours sachant que 7 patients étaient canulés moins de 3 jours. La durée moyenne de l'ECMO av était de 8,85 jours (1-21), de l'ECMO vv, de 18,25 jours (1-63) (différence significative avec $p=0,04$).

Les caractéristiques gazométriques, ventilatoires et hémodynamiques des patients ayant bénéficié d'une ECMO vv et av sont détaillées en annexe 3 et 4.

Les complications seront étudiées dans le prochain chapitre.

VI. COMPLICATIONS

De nombreuses complications de la réanimation (annexe 5) et de l'ECMO elle-même ont été relevées. Les complications de réanimation les plus fréquemment observées sont infectieuses (48 épisodes), rythmiques (n=9) ainsi que des défaillances rénales (n=16) et hépatiques (n=8) et 10 arrêts cardio-respiratoires récupérés.

Les complications de l'ECMO elle-même sont dominées par les épisodes hémorragiques (n=49) et les thrombopénies (n=35) (annexe 6).

Le délai de survenue des complications est illustré en annexe 6.

VII. LES THROMBOPENIES SOUS ECMO

La thrombopénie était très fréquente sous ECMO puisqu'elle était notée chez 35 patients sur 40 alors que 8 patients étaient canulés moins de 4 jours.

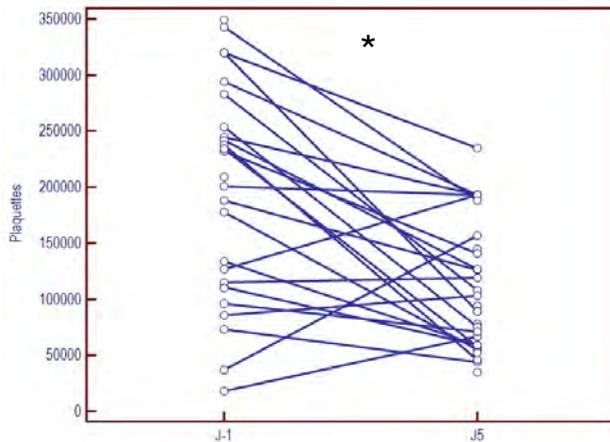


Figure 2 : Evolution du nombre de plaquettes entre J-1 et J+5 d'ECMO

Parallèlement, on observait une augmentation significative (124 G/L +/- 70 vs. 240 G/L +/- 95 ; $p < 0,0001$) de la numération plaquettaire après l'arrêt de l'ECMO comme l'illustre la figure 3. Sept jours après le sevrage, on constatait en moyenne une hausse des plaquettes de 203 G/L +/- 150, ce qui correspond à 188% d'augmentation.

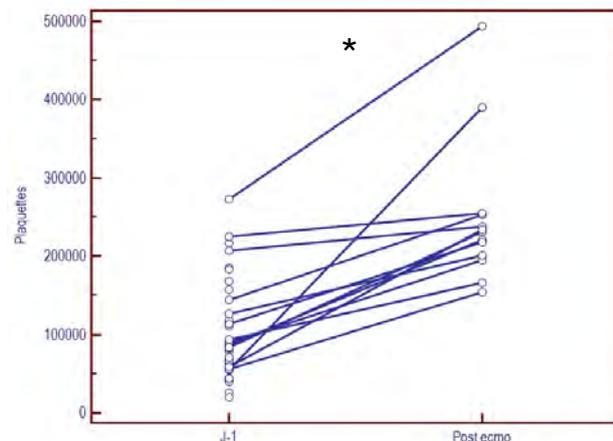


Figure 3 : Evolution du nombre de plaquettes entre le dernier jour d'ECMO et à J+3 post sevrage

Pour la suite des analyses, seuls seront considérés les patients canulés plus de 48 heures et ayant présenté un nadir de plaquettes inférieur à 150 G/L.

Les caractéristiques des thrombopénies sont détaillées dans le tableau 3. Elles survenaient en moyenne après 4,5 jours chez les patients décédés ($n=20$) et après 4,3 jours chez les survivants ($n=11$). Le nadir observé était modéré puisqu'il

atteignait en moyenne 64 G/L +/- 17 après un délai moyen de 7,9 jours chez les survivants vs. 58 G/L +/- 26 après 10,8 jours chez les décédés.

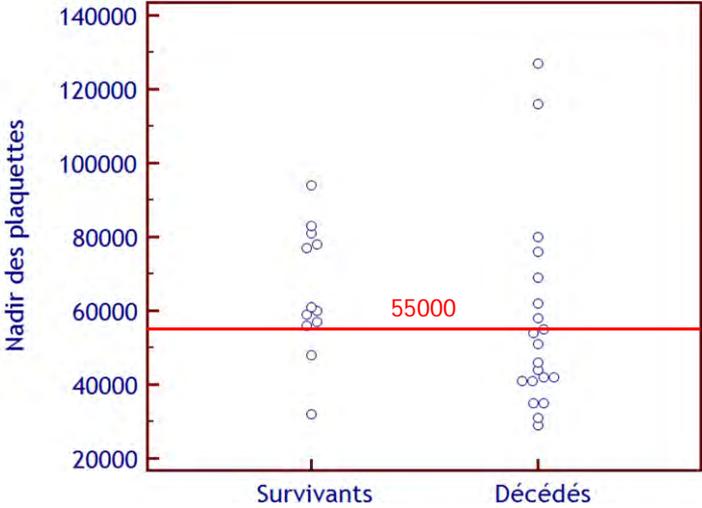


Figure 4 : Nadir de plaquettes chez les patients survivants et chez les patients décédés.

La survenue d'une thrombopénie au cours de l'ECMO était associée à la mortalité avec un nadir de plaquettes supérieur à 55 G/L chez 82% des survivants vs. 40% chez les décédés (p=0,025) (tableau 2b). Cette différence de mortalité est illustrée par la figure 5.

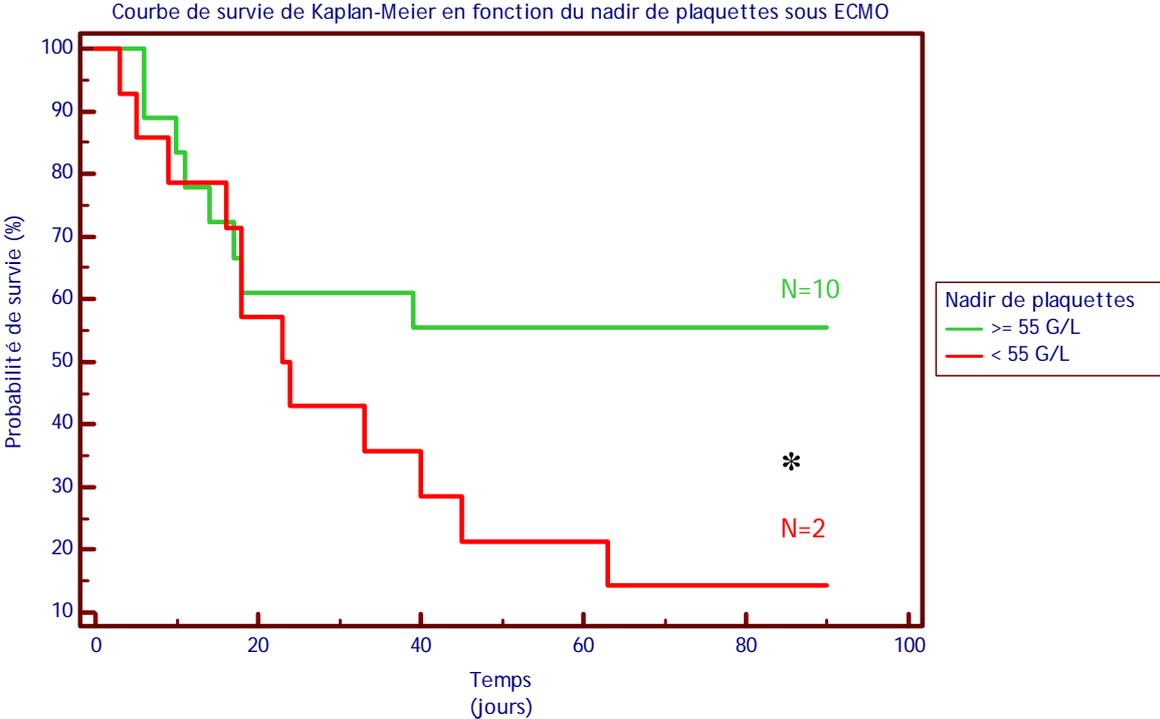


Figure 5 : Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction du nadir de plaquettes sous ECMO.

Tableau 2a: Comparaison des caractéristiques des patients survivants et décédés (à l'exclusion des patients ayant bénéficié de moins de 2 jours d'ECMO) (*p<0,05)							
	Survie N=11 (35,5%)			Décès N=20 (64,5%)			p**
	N	%/moy	écart type	N	%/moy	écart type	
Données démographiques							
Sexe							0,0151*
- homme	4	36,40%		16	80%		
- femme	7	63,60%		4	20%		
Age	11	44,3	+/- 11	20	53,3	+/- 13,7	0,0449*
Poids	11	80	+/- 19,5	17	88,9	+/- 28	0,3586
Taille	9	1,7	+/- 0,1	16	1,8	+/- 0,1	0,0074*
IMC	9	28,4	+/- 5,4	15	28,3	+/- 7,6	0,9762
Séjour							
IGS 2	11	47,5	+/- 19,5	20	49	+/- 17	0,7883
SOFA	10	9,4	+/- 3,5	20	11,4	+/- 4,1	0,1016
Durée de séjour en réanimation	11	32,6	+/-15,4	20	26,4	+/- 20,7	0,1861
Durée de séjour à l'hôpital	11	62,8	+/- 30,7	20	29,9	+/-22	0,0022*
Paramètres hémodynamiques							
Durée des amines avant ECMO	11	0,7	+/- 1,3	20	3	+/- 4,2	0,0247*
Durée totale des amines	11	9,4	+/- 10,5	20	14,1	+/- 11	0,1537
FEVG	9	30%	+/- 20%	18	40%	+/- 20%	0,3943
Gazométries artérielles							
pH avant	10	7,3	+/- 0,1	18	7,2	+/- 0,2	0,2034
pH après	10	7,4	+/- 0,1	19	7,3	+/- 0,2	0,0366*
Lactates avant ECMO	10	5,1	+/- 4,3	16	4,4	+/- 4,4	0,4763
Lactates après ECMO	10	3,8	+/- 3,5	18	4,3	+/- 3,8	0,7551
pCO ₂ avant	11	48,6	+/- 20,3	18	53	+/- 22,1	0,5288
pCO ₂ après	11	39,9	+/- 13,2	19	41,4	+/- 8,8	0,4508

Tableau 2b: Comparaison des caractéristiques des patients survivants et décédés (à l'exclusion des patients ayant bénéficié de moins de 2 jours d'ECMO) (*p<0,05)

	Survie			Décès			p**
	N=11 (35,5%)			N=20 (64,5%)			
	N	%/moy	écart type	N	%/moy	écart type	
ECMO							
Type d'ECMO							0,8982
- ECMO veino-veineuse	6	54,50%		10	50%		
- ECMO artérioveineuse	5	45,50%		10	50%		
Indications de l'ECMO							0,7959
- Pneumopathie	5	45,50%		11	55%		
- Infarctus du myocarde	0	0%		1	5%		
- Décompensation de cardiomyopathie	1	9,10%		2	10%		
- Arrêt cardiaque réfractaire	3	27,30%		2	10%		
- Intoxication aux cardiotropes	1	9,10%		1	5%		
- Post chirurgie cardiaque	1	9,10%		3	15%		
Durée ECMO	11	11,4	+/- 6,4	20	19,2	+/- 15,2	0,1422
Débit moyen (L/min)	11	3,8	+/- 0,6	19	4,6	+/- 0,7	0,0048*
Nombre de tours moyen / min	11	2.923,3	+/- 558,9	19	3.502,3	+/- 522,3	0,0063*
Débit / nombre de tours (ml/tours)	11	1,3	+/- 0,3	19	1,3	+/- 0,2	0,6827
FiO2 moyenne ECMO	11	70%	+/- 20%	19	80%	+/- 20%	0,0703
Balayage moyen (L/min)	10	3,9	+/- 1,9	17	4,4	+/- 2	0,3397
Plaquettes							
Nadir sous ECMO	11	63.909,1	+/- 17.311,6	20	57.900,0	+/- 26.167,3	0,1603
seuil plaquettes 55 000/mm3							0,0252
>55 000 / mm3	9	81,8		8	40		
<= 55 000 / mm3	2	18,2		12	60		
Délaï de survenue du nadir	11	7,9	+/- 5,2	20	10,8	+/- 13,4	0,8195
Hémostase et anticoagulation							
TP le plus bas	11	56%	+/- 11%	20	48%	+/- 20%	0,1608
Fibrinogène (g/L) le plus bas	11	2	+/- 1,3	20	2,4	+/- 1,7	0,8002
Héparinémie la plus élevée	11	0,71	+/- 0,37	20	0,4	+/- 0,2	0,0129*
TCA (s) le plus élevé	8	139,1	+/- 50,6	16	119,7	+/- 52,4	0,4269
Dose d'héparine (UI/Kg/h) le jour de l'héparinémie la plus élevée	11	12,25	+/- 7	18	13,33	+/- 6,4	0,6561
Bilan entrées sorties et transfusions							
Bilan entrées/sorties /jour (ml)	11	600	+/- 1.441,0	19	1.296,5	+/- 2.633,8	0,22
Nombre de CGR /j	11	0,9	+/- 1	20	1	+/- 0,7	0,1932
Nombre de CPA /j	11	0,1	+/- 0,1	20	0,3	+/- 0,4	0,1594
Nombre de PFC /j	11	0,2	+/- 0,5	20	0,8	+/- 1,2	0,0538
Transfusion de fibrinogène en g/j	11	0,1	+/- 0,2	20	0,1	+/- 0,1	0,7997

La construction d'une courbe ROC montrait qu'un nadir de plaquettes inférieur à 55 G/L prédisait la mortalité avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 82% (figure 6). La valeur prédictive positive s'élevait alors à 86% et la valeur prédictive négative, à 53%.

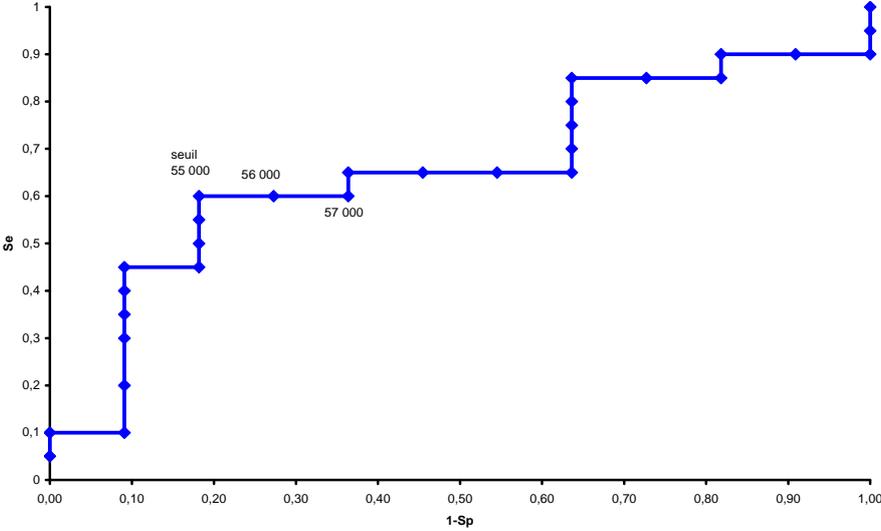


Figure 6 : Courbe ROC : Thrombopénie et mortalité

Tableau 3: Etiologies des thrombopénies survenant sous ECMO (*p<0,05)				
N	Survie 11		Décès 20	
	n/moy.	écart type/%	n/moy.	écart type/%
Type d'ECMO				
ECMO artérioveineuse	5	45%	9	45%
ECMO veineveineuse	6	55%	11	55%
Nombre de thrombopénies				
11				
20				
Délai de survenue de la thrombopénie	4,3	+/- 2,8	4,5	+/-2,7
Nadir des plaquettes (/mm ³)	63909	+/-17312	57900	+/-26167
Délai d'apparition du nadir	7,9	+/-5,2	10,8	+/-13,4
Cause de la thrombopénie				
- CIVD	1	9%	4	20%
- TIH			2	10%
- Sepsis	1	9%	5	25%
- Hémolyse			1	5%
- Non déterminée	7	64%	2	10%
- Consommation sur la membrane	1	9%	4	20%
- Hémorragie	1	9%	2	10%
Traitement de la thrombopénie				
- Aucun	8	73%	8	40%
- Changement de membrane			1	5%
- Arrêt anticoagulation	2	18%	4	20%
- Orgaran			3	15%
- Transfusion	1	9%	4	20%

Pour 9 patients (7 survivants et 2 décédés) la cause de la thrombopénie n'était pas déterminée. Le sepsis était considéré comme responsable chez 6 patients dont 5 décédés, la CIVD chez 5 d'entre eux (dont 4 décédés). Cinq malades, dont 4 décédés présentaient une thrombopénie attribuée à une consommation sur la membrane. Deux diagnostics de TIH (5%) étaient retenus chez des malades ne survivant pas. Elle était recherchée chez 11 patients pour lesquels on constatait 3 faux positifs (anticorps anti PF4 positifs). Les observations clinico-biologiques des malades chez lesquels une TIH a été suspectée sont détaillées en annexe 7.

Pour 16 malades, aucun traitement spécifique n'était instauré. L'anticoagulation était temporairement interrompue chez 6 patients et l'héparine reprise chez 4 d'entre eux.

L'analyse multi-variée confirmait l'association mortalité/nadir de plaquettes inférieur à 55 G/L avec un odds ratio à 10,85 (p = 0,03) (tableau 4).

Tableau 4: Facteurs associés à la mortalité								
	Régression bivariée			Régression multivariée**				
	Odds ratio	IC* 95% Inf*	Sup*	P	Odds ratio	IC* 95% Inf*	Sup*	p
Nadir de plaquettes				0,0209				0,0333
> 55 000	1				1			
≤ 55 000	6,75	1,14	39,79		10,85	1,21	97,41	

Ensuite, on n'observait pas d'association entre la numération plaquettaire et le débit, le nombre de tours de l'ECMO ou le rapport débit/nombre de tours (annexe 8).

On n'observait pas de différence significative entre les taux de plaquettes avant et après le changement de membrane, réalisé en moyenne après 11 jours d'utilisation chez 12 patients (p=0,36). Les raisons du changement de membrane étaient :

- conversion en ECMO centrale (n=4),
- conversion en ECMO vv (n=3),
- dysfonction de membrane (n=4).

Il est intéressant de noter que l'héparinémie la plus élevée sous ECMO était plus haute chez les patients survivants (0,71 +/- 0,37 vs. 0,4 +/- 0,19 ; p=0,0129) alors que la posologie d'héparine le même jour ne différait pas entre les deux groupes (12,25 UI/Kg/h +/- 7 vs. 13,33 UI/Kg/h +/-6,4 ; p=0,6561).

L'étude des thrombopénies est d'autant plus importante qu'une chute des plaquettes est susceptible de favoriser et/ou d'aggraver tout saignement.

VIII. SAIGNEMENTS ET TRANSFUSIONS

Les évènements hémorragiques représentent une complication majeure sous ECMO. Ils peuvent entraîner le décès du patient. Au cours de cette étude, 49 saignements étaient rapportés et concernaient 26 patients. La durée moyenne de l'ECMO chez les malades ayant présenté un saignement était de 16,7 jours +/- 15 contre 7,6 jours +/- 5,7 pour les patients n'ayant pas présenté ce type de complication (p=0,02). On observait donc, en théorie, pour un patient, un

saignement tous les 11 jours. Le délai de survenue des évènements hémorragiques est illustré par les histogrammes situés en annexe 9.

Cependant, les valeurs des nadirs de thrombopénie n'influençaient pas la survenue de ces évènements hémorragiques, quels que soit leur gravité, chez les patients canulés plus de 48h (tableau 5).

Tableau 5: Saignements au cours de l'ECMO (à l'exclusion des patients canulés moins de 48h et dont le nadir de plaquettes sous ECMO est supérieur à 150 G/L)

	Saignement mineur N=17 (37,8%)			Saignement modéré N=13 (28,9%)			Choc hémorragique N=15 (33,3%)			p**
	N	%/moy	Ecart type*	N	%/moy	Ecart type*	N	%/moy	Ecart type*	
Données démographiques										
Sexe										0,2189
- hommes	10	58,8		9	69,2		13	86,7		
- femmes	7	41,2		4	30,8		2	13,3		
Age	17	47,9	16	13	45,9	15,1	15	49,3	14,7	0,8419
IMC	13	28	9,2	10	24,3	7,9	12	26,7	5,6	0,5374
Scores de gravité										
IGS 2	17	44,9	12,4	13	45,5	21,9	15	47,7	20	0,8812
SOFA	16	9,9	3,2	13	8,5	3,9	15	11,5	3,6	0,0771
Type d'ECMO										
- veineuse	11	64,7		4	30,8		8	53,3		0,4073
- artérioveineuse	4	23,5		7	53,8		6	40		
- artérioveineuse puis veineuse	2	11,8		2	15,4		1	6,7		
Indication de l'ECMO										
- pneumopathie infectieuse	12	70,6		6	46,2		8	53,3		0,2347
- décompensation de cardiomyopathie	2	11,8		1	7,7		3	20		
- arrêt cardiaque réfractaire	0	0		4	30,8		1	6,7		
- intoxications	0	0		0	0		1	6,7		
- post chirurgie cardiaque	3	17,6		2	15,4		2	13,3		
Durée de l'ECMO	17	23	12,5	13	23,5	17,1	15	23,3	21,3	0,8622
Nadir des plaquettes sous ECMO										
seuil: 55 G/L	17	62.117,6	26.250,9	13	47.769,2	15.395,6	15	60.666,7	16.184,9	0,2034
>55 G/L	9	52,9		4	30,8		8	53,3		0,3952
<= 55 G/L	8	47,1		9	69,2		7	46,7		
Délai de survenue du nadir	17	9,8	6,6	13	11,6	15,9	15	19,1	23,1	0,5199

Les saignements pouvaient être de diverses sévérités. Ils étaient équitablement répartis entre les évènements mineurs, modérés, et les chocs

hémorragiques. Le tableau récapitulatif de l'ensemble des saignements survenus chez les 40 patients est présenté en annexe 9.

Le nombre de jours de surdosage en anticoagulants ne différait pas entre les patients décédés et les survivants (1,95 +/- 2,6 vs. 1,58 +/- 1 ; p=0,48).

Les hémorragies entraînaient d'importantes transfusions de produits sanguins labiles (3,3 culots globulaires rouges +/- 0,87, 0,55 culots plaquettaires d'aphérèse +/- 0,24 et 1,7 plasma frais congelés par épisode +/- 1,22) et de fibrinogène (0,08 g +/- 0,19). On notait des transfusions de PFC significativement plus importantes au cours des chocs hémorragiques par rapport aux épisodes de saignements modérés (3,6 +/- 3,8 vs. 1,21 +/- 2 ; p=0,04). Il n'y avait pas de différence significative à l'analyse des transfusions de CGR entre ces deux groupes (6,1 +/- 8,9 vs. 3,11 +/- 2,8 ; p=0,5).

Lors de l'analyse de la totalité de l'effectif (n=40), les patients décédés étaient davantage transfusés en culots globulaires rouges (1,53/j +/- 1,56 contre 0,77/j +/- 0,9 chez les survivants ; p=0,024) et en plasma frais congelés (1,16/j +/- 1,34 contre 0,2/j +/- 0,5 chez les survivants ; p=0,004).

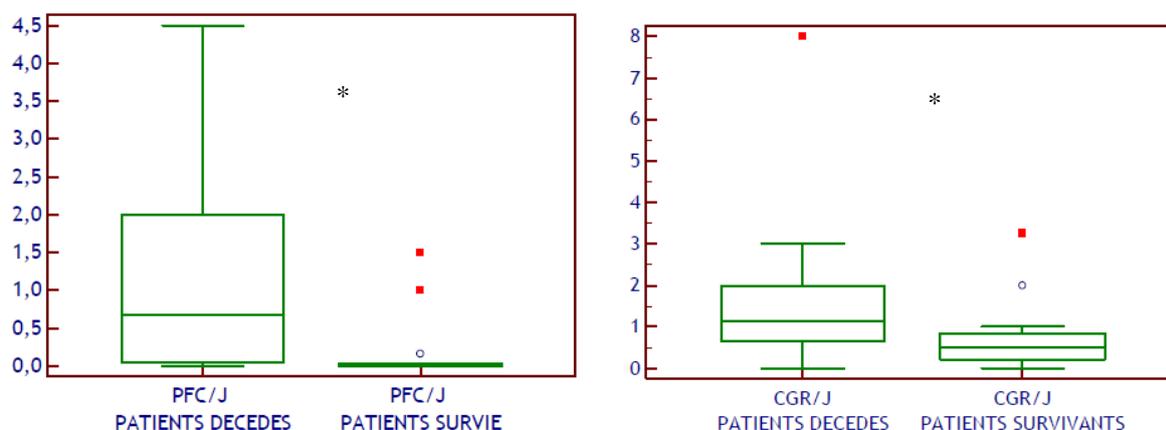


Figure 6 : Comparaison du nombre de culots globulaires rouges et de culots plaquettaires d'aphérèse transfusés quotidiennement chez les patients survivants et chez les patients décédés

IX. EVOLUTION CHEZ LES SURVIVANTS

IX.1. ÉVOLUTION AU COURS DU SEJOUR

Sur 40 patients, 13 survivaient répartis comme suit :

- 6 sous ECMO vv (35%),
- 7 sous ECMO av (30%), dont 3 canulés pour arrêt cardiaque réfractaire (2 intoxications aux cardiotropes).

Aucun patient n'était greffé en raison de contre-indications ou de l'absence de greffon.

On notait que le bilan entrées/sorties des patients décédés était plus élevés (+ 1297 ml/j +/- 2634) que celui des patients survivants (+ 600 ml/j +/- 1441), mais sans atteindre le seuil de significativité (p=0,22).

Les causes de décès sont présentées en annexe 10.

L'analyse univariée recherchant les facteurs associés à la mortalité est présentée dans le tableau 2.

Les principaux facteurs retrouvés étaient :

- un nadir de plaquettes < 55 G/L,
- une héparinémie maximale au cours du séjour plus basse (sans que la dose d'héparine soit significativement différente entre les deux groupes),
- le sexe masculin,
- un âge plus élevé,
- une durée de traitement par amines avant mise sous ECMO plus longue,
- un nombre de tours et un débit de l'ECMO plus importants.

Le nombre de plasma frais congelés transfusés était plus important mais la différence n'atteignait pas le seuil de significativité.

IX.2. EVOLUTION A 3 MOIS

Tous les patients survivants étaient vivants trois mois après leur sortie de réanimation.

Tous avaient regagné leur domicile. Cependant, une patiente était rapidement hospitalisée en psychiatrie en raison d'une dépression dont elle souffrait avant l'hospitalisation en réanimation.

Dix patients sur 13 (76,9%) se disaient en bon état général (un patient atteint d'un lymphome pouvait reprendre la chimiothérapie).

Cinq patients sur 11 reprenaient leur travail (deux étaient sans profession avant l'hospitalisation). Pour 2 malades exerçant un métier avec activité physique, un reclassement professionnel était nécessaire.

Cinq patients se plaignaient de dyspnée de sévérité variable, dont une malade asthmatique avant la prise en charge en réanimation.

Six patients (dont 4 ayant bénéficié d'une ECMO vv) se plaignaient de difficultés à la marche pour diverses raisons :

- douleurs au niveau des sites de canulation (n=4),
- gêne liée à la neuropathie de réanimation (n=2).

Un patient était vivant 3 mois après sa sortie de réanimation mais était décédé par suicide lors du recueil de données. Les informations concernant son état général, une éventuelle dyspnée ou une gêne à la marche n'étaient donc pas accessibles.

L'évolution des patients 3 mois après la sortie de réanimation est détaillée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Evolution à 3 mois						
Nombre de patients	ECMO artérioveineuse		ECMO veinoveineuse		Total	
	20		20		40	
Survie dans le service	6	30,00%	7	35,00%	13	32,50%
Survie à 3 mois	6		7		13	
Retour à domicile	6		7		13	
Etat général						
- bon	4	66,67%	6	85,71%	10	76,92%
- moyen	1	16,67%	1	14,29%	2	15,38%
- mauvais	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Reprise du travail	3	50,00%	2	28,57%	5	38,46%
- oui	3	50,00%	2	28,57%	5	38,46%
- non	2	33,33%	4	57,14%	6	46,15%
- ne travaillait pas avant	1	16,67%	1	14,29%	2	15,38%
Dyspnée	2	33,33%	3	42,86%	5	38,46%
- NYHA II	1	16,67%	2	28,57%	3	23,08%
- NYHA III	0	0,00%	1	14,29%	1	7,69%
- NYHA IV	1	16,67%	0	0,00%	1	7,69%
Gêne à la marche	2	33,33%	4	57,14%	6	46,15%

PARTIE 3

Discussion

Cette étude bicentrique est la première, à notre connaissance, à s'intéresser à l'incidence des thrombopénies sous ECMO. Une thrombopénie survenait chez 35 patients sur 40. Un nadir de plaquettes inférieur à 55 G/L était associé à une mortalité plus importante avec un odds ratio à 10,85 en analyse multivariée. Cependant, aucune association claire ne pouvait être établie entre les thrombopénies et les épisodes de saignement.

En réanimation, parmi les facteurs de risque de survenue d'une thrombopénie identifiés, la sévérité de la maladie, l'importance et le nombre de défaillances d'organes, le sepsis, la présence de dispositifs invasifs, les transfusions de plasmas frais congelés ou de culots globulaires rouges sont des éléments fréquemment présents chez les patients bénéficiant d'une ECMO (77; 78).

Cette thrombopénie n'est donc pas surprenante chez des malades dont le pronostic est très péjoratif.

Au cours de l'ECMO, les thrombopénies survenait chez la quasi-totalité des patients (35/40).

Les thrombopénies étaient pour la plupart modérées. Cependant un nadir de plaquettes inférieur à 55 G/L était associé (en analyse uni et multivariée) à la mortalité avec un odds ratio à 10,85. Une thrombopénie inférieure à 55 G/L prédisait la mortalité du patient avec une valeur prédictive positive à 86%.

Plusieurs études notent que la survenue d'une thrombopénie en réanimation (chez des patients non traités par ECMO) est un facteur prédictif indépendant de mortalité sans que la cause du décès soit liée à une hémorragie (77; 82-86).

La thrombopénie constitue donc une complication fréquente et grave de l'ECMO, pouvant conduire au décès.

Le plus souvent, le diagnostic étiologique restait incertain chez des patients de réanimation chez lesquels les causes peuvent être multiples.

Le diagnostic de TIH était souvent évoqué avec un effet centre marqué puisqu'elle était recherchée deux fois plus souvent au CHU de Nancy qu'au CHU Henri Mondor (annexe 7). La prévalence de la TIH est de 2 à 3% toutes populations confondues et de 5% chez les patients de ce travail (79). Des anticorps anti PF-4 sont détectés mais le taux de formation de ces anticorps varie en fonction de l'état clinique. Ils sont présents chez plus de 70% des malades ayant bénéficié d'une circulation extra-corporelle... Cependant, la détection de ces anticorps ne permet

pas de prédire leur fonctionnalité et donc leur capacité à développer une TIH de type II qui se révèle chez 20% des patients environ. Une étude réalisée en chirurgie cardiaque notait une séroconversion chez 50% des patients mais le diagnostic de TIH n'était retenu que chez 2% d'entre eux avec des complications thrombo-emboliques chez 1% des malades (80).

Ce diagnostic est très difficile à établir puisqu'aucun test ne permet de l'affirmer totalement. Par ailleurs, on observait que 4 patients avaient une présentation clinique et biologique similaire avec des évènements thrombotiques et hémorragiques, un délai de survenue de la thrombopénie de 5 à 9 jours et un nadir de plaquettes modéré. Tous ces patients avaient un test de diagnostic rapide et une recherche d'anticorps anti PF4 positifs, avec un test d'agrégation négatif. Le diagnostic de TIH n'était retenu que pour deux de ces patients (n°5 et 7). Pour les malades n° 2 et 4, la recherche de TIH étant considérée comme négative, le traitement par héparine non fractionnée était repris et le taux de plaquettes remontait. Cela montre la complexité du diagnostic qui n'est pas anodin puisqu'il contre-indiquait la greffe cardiaque pour un patient pour lequel un arrêt thérapeutique était donc décidé. Il est intéressant de noter qu'aucun test d'agrégation n'était positif (annexe 7).

L'instauration de l'ECMO était associée à une réduction franche et rapide (4,2 jours en moyenne) du nombre de plaquettes chez l'ensemble des malades, sans distinction d'étiologie ou de type de canulation.

A l'inverse le sevrage de l'ECMO s'accompagnait d'une augmentation spectaculaire du nombre de thrombocytes.

En revanche, l'élément de l'ECMO favorisant la survenue de cette thrombopénie ne pouvait pas être déterminé. En effet, le débit et le nombre de tours/minute n'étaient pas corrélés à la numération plaquettaire alors qu'ils étaient significativement plus élevés chez les patients décédés en analyse univariée. Par ailleurs, l'augmentation du nombre de tours pour garder un débit stable ne favorisait pas la thrombopénie.

Une part importante de la thrombopénie est donc imputable à l'ECMO via une consommation des plaquettes, mais plusieurs mécanismes sont certainement intriqués (mécaniques, activation plaquettaire, thromboses, hémorragies, inflammation systémique) (81).

Étonnamment, le nadir de plaquettes n'était pas associé aux évènements hémorragiques quels que soit leur gravité. Cependant 4 patients sur 27 décédaient des suites d'un choc hémorragique.

Une seule étude retrouve une association entre thrombopénie et évènements hémorragiques majeurs (87).

La première complication liée à l'ECMO était la survenue d'un saignement (49 évènements pour 26 patients) dont la gravité variait mais pouvait aller jusqu'au choc hémorragique et entraîner le décès. Le nombre de saignements rapportés était supérieur au nombre de patients. Le taux d'incidence de ces évènements était de 11 patients.jours. Ces hémorragies survenaient précocement, mais la durée de l'ECMO était significativement plus élevée chez les patients souffrant de cette complication.

Ces saignements apparaissaient le plus souvent, en l'absence de surdosage en héparine. Le TP était abaissé une fois sur 4. En moyenne, le taux de plaquettes avoisinait les 100 G/L. La plupart des évènements hémorragiques survenaient donc en l'absence d'anomalie majeure de l'hémostase ou du nombre de thrombocytes. Cette constatation suggère l'existence de troubles de l'hémostase primaire qui favoriseraient les saignements. Cette observation est en accord avec l'étude récente de Heilmann et al. montrant la survenue d'un déficit en facteur Willebrand acquis au cours de l'ECMO (88). Malheureusement, le syndrome de Von Willebrand n'avait pas été recherché chez nos patients.

Il existe probablement, en plus de l'activation plaquettaire, une consommation des facteurs de coagulation liée à l'inflammation systémique secondaire au contact du sang avec une substance étrangère. Par ailleurs, la formation de microthrombi favorisée par l'activation plaquettaire pourrait favoriser la thrombopénie.

De façon surprenante, l'héparinémie maximale sous ECMO était significativement plus élevée (et même au-delà de l'objectif) chez les patients survivants, en analyse univariée, alors que la posologie d'héparine ne différait pas. Cette constatation, en tenant compte des limites statistiques (analyse univariée) suggère qu'une hypocoagulation pourrait être associée à la mortalité. Il est possible qu'une anticoagulation insuffisante favorise la formation de thrombi chez des patients dont le système de coagulation est déjà activé. Cet état prothrombotique est responsable d'une consommation des plaquettes. Par ailleurs,

l'utilisation de circuits héparinés réduit la réponse inflammatoire systémique qui peut être délétère. L'héparine diminue l'activation plaquettaire susceptible de favoriser la survenue d'une thrombopénie (16; 89). Il serait intéressant de doser des marqueurs de l'inflammation et de l'activité plaquettaire (par exemple le Thromboxane A2) au cours de l'ECMO afin de mieux comprendre les mécanismes des thrombopénies.

Le coût en produits sanguins était très important puisqu'au décours de 17 chocs hémorragiques, 104 culots globulaires rouges, 16 culots plaquettaires d'aphérèse, 61 plasmas frais congelés et 10 grammes de fibrinogènes étaient transfusés. Les patients décédés avaient été plus massivement transfusés en plasma frais congelés et en culots globulaires rouges lorsqu'aucun n'était exclu de l'analyse. Parmi ces malades, certains présentaient un choc hémorragique immédiatement ou peu de temps après l'instauration de l'ECMO, ce qui explique que ces facteurs ne soient pas associés à la mortalité en cas d'exclusion des assistances courtes.

Dans cette étude, 30% des patients sous ECMO av et 35% des patients sous ECMO vv survivaient. Il est intéressant de noter que 3 malades canulés pour arrêt cardiaque réfractaire intrahospitalier sur sept survivaient.

L'analyse univariée des patients canulés plus de 48 heures (n=31) suggérait une mortalité plus élevée chez les hommes que chez les femmes, le contraire étant habituellement retrouvé dans les autres études (18; 24-26). Les patients décédés étaient plus âgés, de plus grande taille et bénéficiaient d'un traitement par amines plus long avant l'instauration de l'ECMO. Le nombre de tours par minute et le débit étaient plus élevés en cas de décès. Il est possible que cette constatation soit le reflet de la gravité de la maladie, nécessitant une assistance plus importante.

Les bilans entrées-sorties des patients décédés étaient quotidiennement plus élevés que chez les survivants mais sans atteindre le seuil de significativité.

La totalité des patients survivants étaient en vie à J 90 de leur sortie de réanimation avec le plus souvent un bon état général et une reprise du travail dans la moitié des cas (2 patients exerçant une profession physique, n'avaient pas réintégré leur poste et attendaient un reclassement professionnel). La plainte la plus fréquemment retrouvée était des douleurs au niveau des sites de canulation, gênant la marche prolongée. Trente huit pourcents des malades souffraient également de dyspnée, le plus souvent, uniquement au cours des efforts intenses.

Ces résultats sont encourageants car malgré une mortalité hospitalière importante, l'évolution à 3 mois est nettement favorable avec un retour à domicile pour tous les patients. Le seul patient décédé suite à un suicide lors du recueil (plus de 3 mois après la sortie) avait été canulé pour un arrêt cardiaque réfractaire secondaire à une intoxication médicamenteuse volontaire aux cardiotropes.

Les limites de cette étude sont son caractère rétrospectif et le faible effectif réparti sur deux centres.

Les patients canulés moins de 48 heures ont été exclus de l'analyse multivariée, ce qui réduit davantage l'effectif. Cependant, une durée d'ECMO très courte est probablement insuffisante pour mettre en évidence une thrombopénie liée à la technique. Par ailleurs, certains patients décédaient en quelques heures et un seul hémogramme était disponible. Néanmoins, parmi les 9 patients exclus, trois succombaient à un choc hémorragique, ce qui a réduit la puissance de l'étude, notamment pour l'analyse des transfusions.

Les analyses uni et multivariées n'ont pas différencié les ECMO vv des ECMO av le plus souvent. Cependant, on ne notait pas de différence significative entre ces deux groupes en ce qui concernait la survenue d'une thrombopénie, sa profondeur ou son délai de survenue. Enfin, les effectifs entre ces deux groupes étaient identiques.

Les événements thrombotiques tels que les thromboses d'hémofiltration n'étaient pas nécessairement consignés dans le dossier médical. Par ailleurs, l'ensemble des causes de thrombopénies n'était pas recherché systématiquement. La liste des médicaments potentiellement imputables n'était pas relevée. Une étude prospective, exhaustive, cherchant les causes de thrombopénies chez les patients sous ECMO serait intéressante mais ne permettrait pas nécessairement de répondre à la question de l'étiologie tant les facteurs influençant sont nombreux voire associés.

CONCLUSION

Sous ECMO, un taux de plaquettes inférieur à 55 G/L est significativement associé à la mortalité. Ces thrombopénies qui sont très fréquentes, semblent principalement liées à un phénomène de consommation au niveau du circuit. De nombreux facteurs, difficiles à individualiser, favorisent également la survenue des thrombopénies qui ne sont pas associés aux hémorragies. La TIH dont le diagnostic est complexe, est fréquemment évoquée mais rarement confirmée. Par ailleurs, l'observation des saignements suggère des troubles de l'hémostase primaire qui devraient être recherchés.

Une étude prospective visant à mettre en évidence les causes de thrombopénies sous ECMO ainsi que l'exploration complète de l'hémostase, des marqueurs de l'inflammation et de l'activité plaquettaire permettrait de mieux comprendre l'ensemble des mécanismes impliqués et d'améliorer la prise en charge afin de réduire la mortalité.

ANNEXES

Annexe 1 : Antécédents des patients

(autre : drépanocytose (3), hémopathie maligne (2), greffe rénale (1), éthylisme chronique (4), cancer solide guéri (1), accident vasculaire cérébral (1), déficit en facteur V Leiden (1), insuffisance surrénalienne chronique (1)).

Antécédents	N (%)
Hypertension artérielle	9 (22,5%)
Diabète	6 (15%)
Cardiopathie	5 (12,5%)
BPCO	2 (5%)
Autre*	16 (40%)

Annexe 2 : Paramètres de l'ECMO

ECMO: durée, indications et évolution (* p<0,05)					
Type d'ECMO N	ECMO artério-veineuse 20		ECMO veino-veineuse 20		Total 40
Durée de l'ECMO en jours (moyenne)	8,85*	(1-21)	18,25*	(1-63)	14 (1-63)
Indications					
- Pneumopathie infectieuse	2	(10%)	18	(90%)	20 (50%)
- Infarctus du myocarde	2	(10%)	0	(0%)	2 (5%)
- Décompensation de cardiomyopathie	3	(15%)	0	(0%)	3 (7,5%)
- Arrêt cardiaque réfractaire	7	(35%)	0	(0%)	7 (17,5%)
- Intoxication aux cardiotropes	2	(10%)	0	(0%)	2 (5%)
- Post opératoire de chirurgie cardiaque	2	(10%)	2	(10%)	4 (10%)
- Autre	2	(10%)	0	(0%)	2 (5%)
Evolution dans le service					
- Durée de séjour en réanimation (j)	17,25*	(1-57)	31,95*	(3-83)	25 (1-83)
- Durée de séjour à l'hôpital (j)	30,95	(1-140)	41,05	(3-86)	36 (1-140)
- Survie	6	(30%)	7	(35%)	13 (32,5%)
- Décès	14	(70%)	13	(65%)	27 (67,5%)
- Décès sous ECMO	12	(60%)	13	(65%)	25 (62,5%)
Evolution à trois mois					
- Survie	6		7		13
. Hospitalisé	0		0		0
. Domicile	6		7		13
. Reprise du travail	3		2		5
- Décès	0		0		0

Caractéristiques techniques de l'ECMO					
ECMO Nombre de patients	ECMO artério-veineuse 20		ECMO veino-veineuse 20		Total 40
Débit (L/min)	4,32	(3,17-5,9)	4,24	(2,88-5,62)	4,28 (2,88-5,9)
Nombre de tours par minute	3305	(2102-4280)	3246	(2299-4120)	3276 (2102-3452)
Rapport débit/nombre de tours (ml/tour)	1,32	(0,91-1,79)	1,32	(1,08-1,83)	1,32 (0,91-1,83)
Fraction d'oxygène (%)	76%	(50-100%)	71%	(49-100%)	73% (49-100%)
Balayage (L/min)	4,12	(1,5-10)	4,23	(2,48-7,6)	4,18 (1,5-10)

Annexe 3 : ECMO veineuse

Caractéristiques gazométriques, ventilatoires et thérapies adjuvantes du SDRA chez les patients sous ECMO veineuse (*p<0,05)				
Caractéristiques des patients		n=20		
Hommes/Femmes	14/6			
Age	44,8	(23-77)		
Poids (Kg)	80,8	(42-150)		
Taille (m)	1,73	(1,55-1,87)		
IMC (Kg/m ²)	28	(13,9-46,3)		
IGS 2	46,7	(26-99)		
SOFA	10,7	(3-18)		
Gazométrie artérielle		avant ECMO		après ECMO
- pH	7,24	(6,9-7,44)		7,33 (7,12-7,55)
- pCO ₂ (mmHg)	64,7*	(26-100)		47* (31-63,7)
- pO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	71,1	(38-201)		
- Lactates	3,3	(0,6-9,2)		3,7 (0,8-13,8)
Paramètres ventilatoires				
- Durée de ventilation mécanique avant ECMO (jours)	6,1		(1-19)	
- Durée totale de ventilation mécanique (jours)	30,2		(3-85)	
- Volume courant (ml/kg)	5,9		(4,5-6)	
- Pression de plateau (cm H ₂ O)	29,6		(16-40)	
- PEP (cm H ₂ O)	9,2		(0-16)	
Thérapies adjuvantes du SDRA		n=20		
- Monoxyde d'azote	19		(95%)	
- Décubitus ventral	8		(40%)	
- Curares	19		(95%)	
- Corticoïdes	6		(30%)	

Doses maximales de catécholamines avant et après ECMO veino-veineuse			
Catécholamines	n	Avant ECMO	Après ECMO
Noradrénaline (mg/h)	11	7,1	2,4
Dobutamine (mg/h)	2	10	5
Adrénaline (mg/h)	1	0	0,1

Annexe 4 : ECMO artérioveineuse

Caractéristiques des patients sous ECMO artérioveineuse			
n=20 (min-max)			
Données démographiques			
Hommes/Femmes	13/7		
Age	51	(20-67)	
Poids (Kg)	90,8	(48-160)	
Taille (m)	1,74	(1,6-1,85)	
IMC (Kg/m ²)	29,8	(18,5-62,5)	
Score de gravité			
IGS 2	55,9	(22-99)	
SOFA	10,7	(4-24)	
Gazométrie artérielle		avant ECMO	après ECMO
- Ph	7,26	(6,89-7,46)	7,29 (6,68-7,62)
- Pco2 (mmHg)	37,12	(21-49)	37,11 (16-68)
- pO2/FiO2 (mmHg)	227,7	(33-400)	/ /
- Lactates	7,09	(0,5-14,8)	5,81 (1,2-15)
Paramètres cardiaques			
Infarctus du myocarde	5		
- délai de revascularisation (heures)	40	(24-72)	
- territoire			
x antérieur	1	20%	
x latéral	0	0%	
x inférieur	0	0%	
x droit	1	20%	
x antérieur étendu	3	60%	
FEVG	28,00%	(10-60%)	
ITV sous aortique	9,67	(5-16)	
Ballon de contre-pulsion intra-aortique	1		
Catécholamines			
Doses maximales quotidiennes		avant ECMO	après ECMO
Noradrénaline (mg/h) n = 11		13,5	6,2
Dobutamine (mg/h) n= 6		68,3	41,4
Adrénaline (mg/h) n=10		16,8	4,8
Durée des catécholamines (jours)		avant ECMO	totale
		2,2 (0-17)	12,55 (1-38)

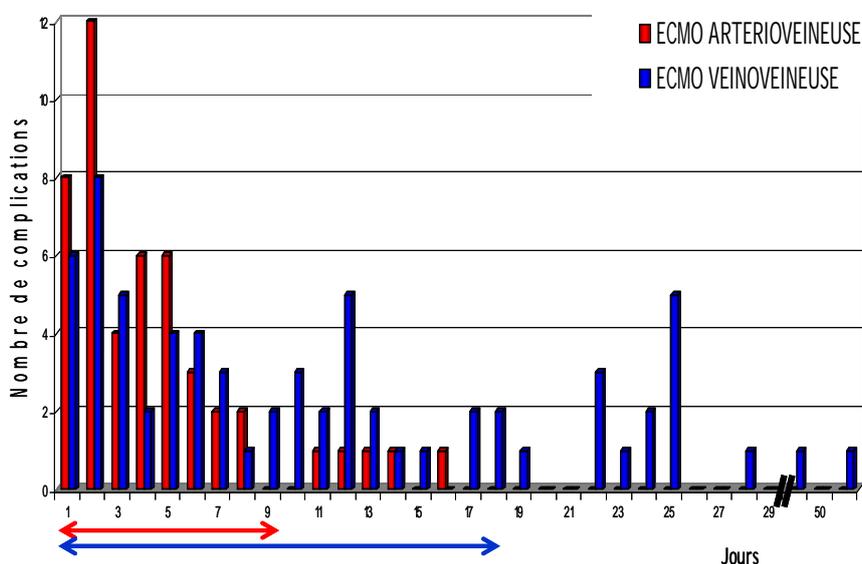
Annexe 5 : Complications de réanimation

Nombre de complications de réanimation survenues chez les patients sous ECMO			
Complications de réanimation N	Survie 13	Décès 27	Total 40
- Aucune	0	3	3
- Infectieuse	21	27	48
- Neuromyopathie de réanimation	6	0	6
- Troubles du rythme	3	6	9
- Insuffisance rénale aiguë ayant nécessité une épuration extra-rénale	3	13	16
- Arrêt cardio-respiratoire	1	9	10
- Insuffisance hépatocellulaire	2	6	8
- Maladie thrombo-embolique veineuse	2	3	5
- Choc hypovolémique	1	2	3
- Ischémie mésentérique	1	0	1
- Ulcère gastro-duodéal	1	0	1
- Pneumothorax	0	5	5
- Autre	6	10	16

Annexe 6 : Complications de l'ECMO

Délai de survenue des complications de l'ECMO

(Flèche rouge : durée moyenne des ECMO artérioveineuse ; Flèche bleue : durée moyenne des ECMO veineveineuse)

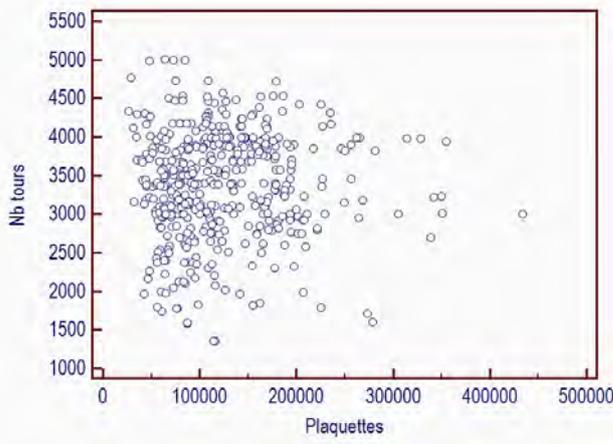
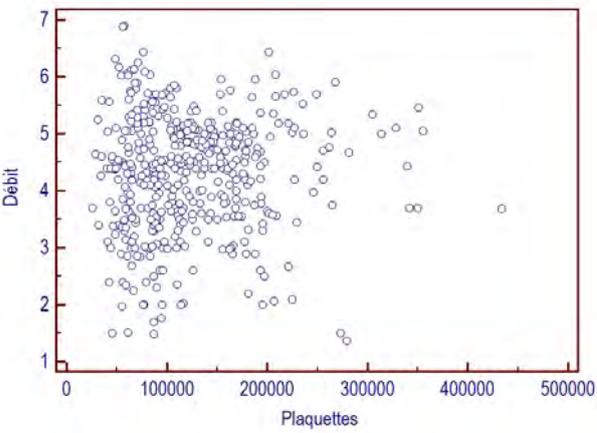


Nombre de complications survenues chez les patients sous ECMO			
Complications de l'ECMO N	Survie 13	Décès 27	Total 40
- Aucune	1	2	3
- Saignements	12	37	49
- Infection	2	2	4
- Thrombopénie	11	24	35
- Hémolyse	0	3	3
- Thrombose	6	2	8
- Embolie gazeuse	0	0	0
- Ischémie aiguë de membre	0	3	3
- Thrombose de la membrane	1	2	3
- Syndrome d'Arlequin	1	1	2
- Œdème aigu pulmonaire	2	1	3
- Dysfonctionnement / couture de canule	1	4	5
- Coagulation intra-vasculaire disséminée	0	3	3
- Décanulation accidentelle	0	1	1
- Autre	0	5	5

Annexe 7 : Thrombopénie induite par l'héparine

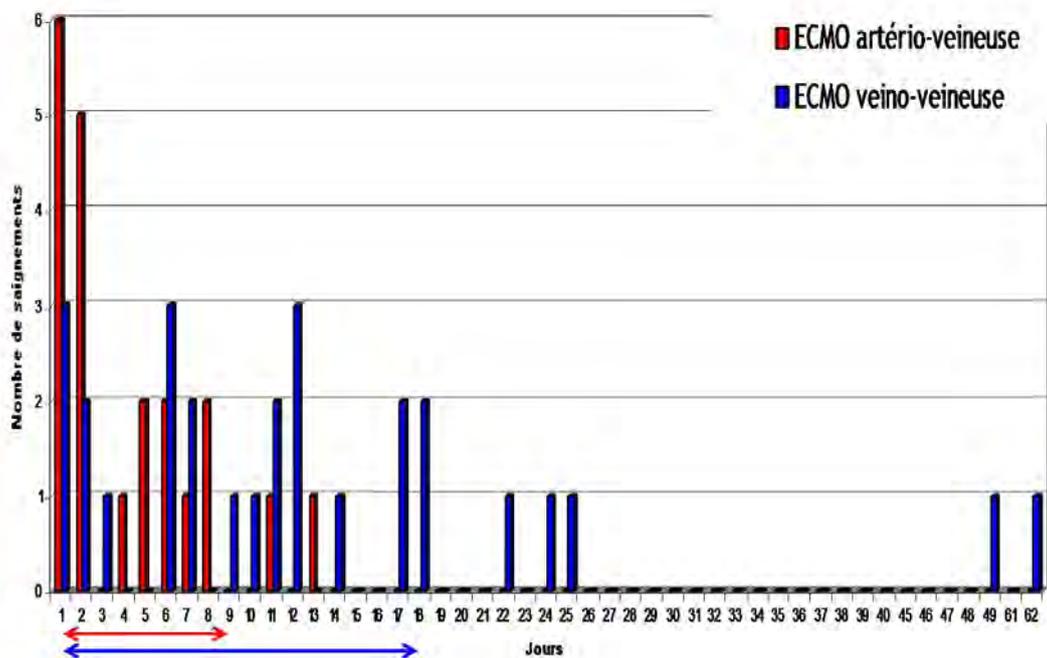
Caractéristiques cliniques et biologiques des patients chez lesquels une TIH a été recherchée															
Patient	Centre	Délai de la thrombopénie (jours)	Délai de suspicion TIH (jours)	Signes cliniques		Nadir des plaquettes (G/L)	Résistance à l'HNF	Arrêt HNF	Reprise HNF	Remontée des plaquettes sous HNF	Signes biologiques			Diagnostic de TIH retenu	
				Thrombose	Hémorragie						PaGIA	HEMOSIL	Recherche d'anticorps anti-PF4 (HPiA)		Test d'aggrégation (TAP)
n°1	Nancy	2	4	oui	oui	41	non	oui	oui	non	/	-	-	/	non
n°2	Nancy	8	10	oui	oui	77	non	oui	oui	oui	/	++	++	-	non
n°3	Nancy	2	18	non	oui	61	non	oui	oui	oui	/	++	++	-	non
n°4	Nancy	5	23	oui	oui	44	non	oui	oui	oui	/	-	+	-	non
n°5	Nancy	5	6	oui	oui	62	non	oui	non	/	++	/	++	-	oui
n°6	Nancy	2	6	oui	oui	55	non	oui	oui	oui	/	/	++	-	non
n°7	Nancy	9	5	non	non	37	non	oui	non	/	++	/	++	-	oui
n°8	Nancy	2	9	oui	oui	31	non	non	non	oui	/	/	-	-	non
n°9	Nancy	3	5	non	non	32	oui	non	/	non	/	++	-	-	non
n°10	Henri Mondor	6	3	non	oui	46	non	non	/	oui	/	/	-	/	non
n°11	Henri Mondor	3	4	oui	oui	54	oui	non	/	oui	/	/	-	/	non

Annexe 8 : Numération plaquettaire en fonction de l'ECMO en fonction du débit (à gauche), du nombre de tours/min de l'ECMO (à droite).



Annexe 9 : Saignements

Délai de survenue des saignements



Flèche rouge : durée moyenne des ECMO artérioveineuse

Flèche bleue : durée moyenne des ECMO veino-veineuse

Saignements quotidiens et cumulés au cours de l'ECMO artérioveineuse



Saignements quotidiens et cumulés au cours de l'ECMO veineuse

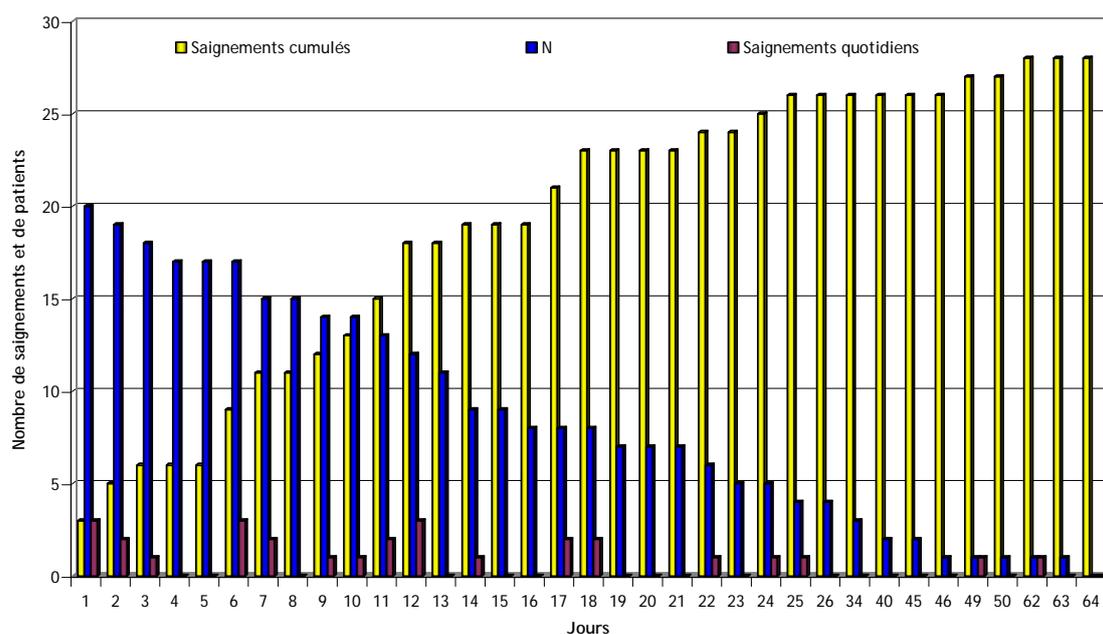


Tableau 9: Saignements survenus sous ECMO

	Saignements	Saignement sans retentissement	Saignement avec retentissement modéré	Choc hémorragique			
N	49	13	26,50%	19	38,80%	17	34,70%
Hémogramme et hémostase							
Nombre de surdosage en anticoagulant	11	2		5		4	
Numération plaquettaire moyenne	127021	140308		96167		149529	
Nombre de thrombopénies	33	8		16		9	
Plaquettes < 50 G/L	4	0		3		1	
Nombre de TP entre 50 et 70%	11	3		5		3	
Nombre de TP < 50%	10	1		4		5	
Transfusions							
Nombre total de culots globulaires rouges transfusés	163	0		59		104	
Nombre moyen de culots globulaires rouges transfusés/épisode	3,33	0		3,11		6,11	
Nombre total de culots plaquettaires d'aphérèse transfusés	27	0		11		16	
Nombre moyen de culots plaquettaires d'aphérèse transfusés/épisode	0,55	0		0,58		0,94	
Nombre total de plasmas frais congelés transfusés	84	0		23		61	
Nombre moyen de plasmas frais congelés transfusés/épisode	1,71	0		1,21		3,59	
Nombre total de grammes de fibrinogène transfusés	13	0		3		10	
Nombre moyen de grammes de fibrinogène transfusés/épisode	0,27	0		0,16		0,63	

Annexe 10 : Causes de décès

Causes des décès					
ECMO	ECMO artério-veineuse		ECMO veino-veineuse		Total
N	20		20		40
Nombre de décès	14	70%	13	65%	27 67,50%
Causes de décès					
- choc hémorragique	2	14%	2	15%	4 15%
- AVC hémorragique	0	0%	0	0%	0 0%
- choc septique	0	0%	3	23%	3 10%
- limitation thérapeutique	2	14%	7	54%	9 33%
- absence de récupération cardiaque sans greffe possible	4	29%	0	0%	4 15%
- défaillance multi-viscérale	4	29%	1	8%	5 19%
- hypoxémie réfractaire	1	7%	0	0%	1 4%
- autre	1*	7%	0	0%	1 4%

* décès par mort encéphalique dont la cause n'a pas été déterminée: les deux hypothèses retenues sont une hémorragie intra-crânienne ou une embolie gazeuse

BIBLIOGRAPHIE

1. Bartlett R. The history of extracorporeal life support. In: ECMO Specialist Training Manual. Billie Lou Short, Lisa Williams, MHA, BSN, RNC-NIC; 2010 p. 1-5.
2. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954 mars;37(3):171-185; passim.
3. Bartlett RH, Fong SW, Burns NE, Gazzaniga AB. Prolonged partial venoarterial bypass: physiologic, biochemical, and hematologic responses. *Ann. Surg.* 1974 déc;180(6):850-856.
4. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N. Engl. J. Med.* 1972 mars;286(12):629-634.
5. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguía C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002 janv;287(3):345-355.
6. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguía C, Brochard L, Raymondos K, Nin N, Hurtado J, Tomicic V, González M, Elizalde J, Nightingale P, Abroug F, Pelosi P, Arabi Y, Moreno R, Jibaja M, D'Empaire G, Sandi F, Matamis D, Montañez AM, Anzueto A. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008 janv;177(2):170-177.
7. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand J-A, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004 janv;30(1):51-61.
8. Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005 oct;172(7):798-806.
9. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N. Engl. J. Med.* 2005 oct;353(16):1685-1693.
10. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009 oct;374(9698):1351-1363.
11. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory failure in adults: part 2-technical considerations. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010 févr;24(1):164-172.
12. Betit P. Extracorporeal membrane oxygenation: quo vadis? *Respir Care* 2009 juill;54(7):948-957.
13. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N. Engl. J. Med.* 2011 nov;365(20):1905-1914.
14. Khoshbin E, Roberts N, Harvey C, Machin D, Killer H, Peek GJ, Sosnowski AW, Firmin RK. Poly-methyl pentene oxygenators have improved gas exchange capability and reduced transfusion requirements in adult extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2005 juin;51(3):281-287.
15. Formica F, Avalli L, Martino A, Maggioni E, Muratore M, Ferro O, Pesenti A, Paolini G. Extracorporeal membrane oxygenation with a poly-methylpentene oxygenator (Quadrox D). *The*

- experience of a single Italian centre in adult patients with refractory cardiogenic shock. *ASAIO J.* 2008 févr;54(1):89-94.
16. Rees NJ, Waldvogel J. Extracorporeal Life Support (ECLS) Physiology. In: *ECMO Specialist Training Manual*. Billie Lou Short, Lisa Williams, MHA, BSN, RNC-NIC; 2010 p. 37-48.
 17. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory disease in adults: Part 1--overview of extracorporeal membrane oxygenation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009 déc;23(6):886-892.
 18. Adult ECMO Registry of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). 2008;
 19. Combes A. EOLIA [Internet]. 2011; Available from: <http://www.reamedpitie.com/Data/ModuleGestionDeContenu/application/50.pdf>
 20. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, Haft JW, Swaniker F, Arbabi S, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann. Surg.* 2004 oct;240(4):595-605; discussion 605-607.
 21. Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ* 2008;17 Suppl 4:S41-47.
 22. MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med* 2012 févr;38(2):210-220.
 23. Cooley E, Bartlett R. Adult Extracorporeal Life Support. In: *ECMO Specialist Training Manual*. Billie Lou Short, Lisa Williams, MHA, BSN, RNC-NIC; 2010 p. 159-170.
 24. Peek G. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest* 1997;112 (3):759-764.
 25. Peek GJ, Killer HM, Reeves R, Sosnowski AW, Firmin RK. Early experience with a polymethyl pentene oxygenator for adult extracorporeal life support. *ASAIO J.* 2002 oct;48(5):480-482.
 26. Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann. Surg.* 1997 oct;226(4):544-564; discussion 565-566.
 27. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009 oct;374(9698):1351-1363.
 28. Fukuda S, Aoyama M, Yamada Y, Saitoh N, Honjoh T, Hasegawa T, Futamura M, Katoh J, Niimi N, Tanaka S, Nagaya M. Comparison of venoarterial versus venovenous access in the cerebral circulation of newborns undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr. Surg. Int.* 1999;15(2):78-84.
 29. Heard ML, Davis J, Fortenberry J. Principles and practice of venovenous and venoarterial ECMO. In: *ECMO Specialist Training Manual*. Billie Lou Short, Lisa Williams, MHA, BSN, RNC-NIC; 2010 p. 59-75.
 30. Ferroni R, Berger J, Schuette JJ. Management of the cardiac ECMO patient. In: *ECMO Specialist Training Manual*. Billie Lou Short, Lisa Williams, MHA, BSN, RNC-NIC; 2010 p. 145-157.

31. Klotz S, Rukosujew A, Welp H, Schmid C, Tjan TDT, Scheld HH. Primary extracorporeal membrane oxygenation versus primary ventricular assist device implantation in low cardiac output syndrome following cardiac operation. *Artif Organs* 2007 mai;31(5):390-394.
32. Bakhtiary F, Keller H, Dogan S, Dzemali O, Oezaslan F, Meininger D, Ackermann H, Zwissler B, Kleine P, Moritz A. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: clinical experiences in 45 adult patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008 févr;135(2):382-388.
33. Combes A, Leprince P, Luyt C-E, Bonnet N, Trouillet J-L, Léger P, Pavie A, Chastre J. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit. Care Med.* 2008 mai;36(5):1404-1411.
34. Pages ON, Aubert S, Combes A, Luyt CE, Pavie A, Léger P, Gandjbakhch I, Leprince P. Paracorporeal pulsatile biventricular assist device versus extracorporeal membrane oxygenation-extracorporeal life support in adult fulminant myocarditis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009 janv;137(1):194-197.
35. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005 déc;112(24 Suppl):IV1-203.
36. Doll N, Kiaii B, Borger M, Bucerius J, Krämer K, Schmitt DV, Walther T, Mohr FW. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Ann. Thorac. Surg.* 2004 janv;77(1):151-157; discussion 157.
37. Smedira NG, Moazami N, Golding CM, McCarthy PM, Apperson-Hansen C, Blackstone EH, Cosgrove DM 3rd. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001 juill;122(1):92-102.
38. Muehrcke DD, McCarthy PM, Stewart RW, Foster RC, Ogella DA, Borsh JA, Cosgrove DM 3rd. Extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann. Thorac. Surg.* 1996 févr;61(2):684-691.
39. Fiser SM, Tribble CG, Kaza AK, Long SM, Zacour RK, Kern JA, Kron IL. When to discontinue extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy support. *Ann. Thorac. Surg.* 2001 janv;71(1):210-214.
40. Chaturvedi RR, Macrae D, Brown KL, Schindler M, Smith EC, Davis KB, Cohen G, Tsang V, Elliott M, de Leval M, Gallivan S, Goldman AP. Cardiac ECMO for biventricular hearts after paediatric open heart surgery. *Heart* 2004 mai;90(5):545-551.
41. Aharon AS, Drinkwater DC Jr, Churchwell KB, Quisling SV, Reddy VS, Taylor M, Hix S, Christian KG, Pietsch JB, Deshpande JK, Kambam J, Graham TP, Chang PA. Extracorporeal membrane oxygenation in children after repair of congenital cardiac lesions. *Ann. Thorac. Surg.* 2001 déc;72(6):2095-2101; discussion 2101-2102.
42. Allan CK, Thiagarajan RR, Armsby LR, del Nido PJ, Laussen PC. Emergent use of extracorporeal membrane oxygenation during pediatric cardiac catheterization. *Pediatr Crit Care Med* 2006 mai;7(3):212-219.
43. Dalton H, Menon S. Extracorporeal Life Support during Cardiac Arrest (ECPR). In: *ECMO Specialist Training Manual*. Billie Lou Short, Lisa Williams, MHA, BSN, RNC-NIC; 2010 p. 181-188.
44. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, Raux M, Leprince P, Riou B, Langeron O. Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Crit Care* 2011;15(1):R29.
45. Recommandations sur les indications de l'assistance circulatoire dans le traitement des arrêts cardiaques réfractaires. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 2009;28:182-186.

46. Chen Y-S, Chao A, Yu H-Y, Ko W-J, Wu I-H, Chen RJ-C, Huang S-C, Lin F-Y, Wang S-S. Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003 janv;41(2):197-203.
47. Mégarbane B, Leprince P, Deye N, Résière D, Guerrier G, Rettab S, Théodore J, Karyo S, Gandjbakhch I, Baud FJ. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2007 mai;33(5):758-764.
48. Chen J-S, Ko W-J, Yu H-Y, Lai L-P, Huang S-C, Chi N-H, Tsai C-H, Wang S-S, Lin F-Y, Chen Y-S. Analysis of the outcome for patients experiencing myocardial infarction and cardiopulmonary resuscitation refractory to conventional therapies necessitating extracorporeal life support rescue. *Crit. Care Med.* 2006 avr;34(4):950-957.
49. Massetti M, Tasle M, Le Page O, Deredec R, Babatasi G, Buklas D, Thuaudet S, Charbonneau P, Hamon M, Grollier G, Gerard JL, Khayat A. Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Ann. Thorac. Surg.* 2005 janv;79(1):178-183; discussion 183-184.
50. Chen Y-S, Lin J-W, Yu H-Y, Ko W-J, Jerng J-S, Chang W-T, Chen W-J, Huang S-C, Chi N-H, Wang C-H, Chen L-C, Tsai P-R, Wang S-S, Hwang J-J, Lin F-Y. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet* 2008 août;372(9638):554-561.
51. Strieper MJ, Sharma S, Dooley KJ, Cornish JD, Clark RH. Effects of venovenous extracorporeal membrane oxygenation on cardiac performance as determined by echocardiographic measurements. *J. Pediatr.* 1993 juin;122(6):950-955.
52. Ingyinn M, Rais-Bahrami K, Evangelista R, Hogan I, Rivera O, Mikesell GT, Short BL. Comparison of the effect of venovenous versus venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on renal blood flow in newborn lambs. *Perfusion* 2004 mai;19(3):163-170.
53. Martin GR, Short BL, Abbott C, O'Brien AM. Cardiac stun in infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991 avr;101(4):607-611.
54. Aissaoui N, Luyt C-E, Leprince P, Trouillet J-L, Léger P, Pavie A, Diebold B, Chastre J, Combes A. Predictors of successful extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) weaning after assistance for refractory cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 2011 nov;37(11):1738-1745.
55. Fleming GM, Gurney JG, Donohue JE, Remenapp RT, Annich GM. Mechanical component failures in 28,171 neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation courses from 1987 to 2006. *Pediatr Crit Care Med* 2009 juill;10(4):439-444.
56. Zwischenberger JB, Nguyen TT, Upp JR Jr, Bush PE, Cox CS Jr, Delosh T, Broemling L. Complications of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Collective experience from the Extracorporeal Life Support Organization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994 mars;107(3):838-848; discussion 848-849.
57. Upp JR Jr, Bush PE, Zwischenberger JB. Complications of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 1994;9(4):241-256.
58. Heard ML, Lynch JE, Zwischenberger JB. ECMO mechanical complications. In: *ECMO Specialist Training Manual*. Billie Lou Short, Lisa Williams, MHA, BSN, RNC-NIC; 2010 p. 99-111.
59. Bennett M, Horton S, Thuys C, Augustin S, Rosenberg M, Brizard C. Pump-induced haemolysis: a comparison of short-term ventricular assist devices. *Perfusion* 2004 mars;19(2):107-111.
60. Kasirajan V, Smedira NG, McCarthy JF, Casselman F, Boparai N, McCarthy PM. Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 avr;15(4):508-514.

61. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997 sept;112(3):676-692.
62. Fortenberry JD, Bhardwaj V, Niemer P, Cornish JD, Wright JA, Bland L. Neutrophil and cytokine activation with neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr.* 1996 mai;128(5 Pt 1):670-678.
63. Plötz FB, van Oeveren W, Bartlett RH, Wildevuur CR. Blood activation during neonatal extracorporeal life support. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993 mai;105(5):823-832.
64. Urlesberger B, Zobel G, Zenz W, Kuttinig-Haim M, Maurer U, Reiterer F, Riccabona M, Dacar D, Gallisti S, Leschnik B, Muntean W. Activation of the clotting system during extracorporeal membrane oxygenation in term newborn infants. *J. Pediatr.* 1996 août;129(2):264-268.
65. McManus ML, Kevy SV, Bower LK, Hickey PR. Coagulation factor deficiencies during initiation of extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr.* 1995 juin;126(6):900-904.
66. Lequier LL, Massicotte P. Management of anticoagulation and blood products during ECMO. In: *ECMO Specialist Training Manual*. Billie Lou Short, Lisa Williams, MHA, BSN, RNC-NIC; 2010 p. 113-118.
67. Samama MM, Bara L, Gouin-Thibault I. New data on the pharmacology of heparin and low molecular weight heparins. *Drugs* 1996;52 Suppl 7:8-14; discussion 14-15.
68. De Waele JJ, Van Cauwenberghe S, Hoste E, Benoit D, Colardyn F. The use of the activated clotting time for monitoring heparin therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2003 févr;29(2):325-328.
69. Raymond PD, Ray MJ, Callen SN, Marsh NA. Heparin monitoring during cardiac surgery. Part 2: Calculating the overestimation of heparin by the activated clotting time. *Perfusion* 2003 sept;18(5):277-281.[cité 2011 déc 20]
70. Bates SM, Weitz JI. The mechanism of action of thrombin inhibitors. *J Invasive Cardiol* 2000 déc;12 Suppl F:27F-32.
71. Young G, Yonekawa KE, Nakagawa P, Nugent DJ. Argatroban as an alternative to heparin in extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Perfusion* 2004;19(5):283-288.
72. Ann Arbor: University of Michigan. Extracorporeal Life Support Organization. Registry Report. 2009 janv;
73. Downard CD, Betit P, Chang RW, Garza JJ, Arnold JH, Wilson JM. Impact of AMICAR on hemorrhagic complications of ECMO: a ten-year review. *J. Pediatr. Surg.* 2003 août;38(8):1212-1216.
74. Biswas AK, Lewis L, Sommerauer JF. Aprotinin in the management of life-threatening bleeding during extracorporeal life support. *Perfusion* 2000 juin;15(3):211-216.
75. Dominguez TE, Mitchell M, Friess SH, Huh JW, Manno CS, Ravishankar C, Gaynor JW, Tabbutt S. Use of recombinant factor VIIa for refractory hemorrhage during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2005 mai;6(3):348-351.
76. Niebler RA, Punzalan RC, Marchan M, Lankiewicz MW. Activated recombinant factor VII for refractory bleeding during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2010 janv;11(1):98-102.
77. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest* 2011 févr;139(2):271-278.

78. Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 1993 oct;104(4):1243-1247.
79. Shantsila E, Lip GYH, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest* 2009 juin;135(6):1651-1664.
80. Francis JL, Palmer GJ 3rd, Moroosse R, Drexler A. Comparison of bovine and porcine heparin in heparin antibody formation after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2003 janv;75(1):17-22.
81. Priziola JL, Smythe MA, Dager WE. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2010 juin;38(6 Suppl):S145-154.
82. Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, Longo CJ, Morrison T, Bentley D, Antman N. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit. Care Med.* 2009 janv;37(1):81-88.
83. Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, Hoste EA, Vandewoude KH, Decruyenaere JM. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. *Heart Lung* 2010 févr;39(1):21-26.
84. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit. Care Med.* 2000 juin;28(6):1871-1876.
85. Stephan, Montblanc, Cheffi, Bonnet. Thrombocytopenia in critically ill surgical patients: a case-control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements. *Crit Care* 1999;3(6):151-158.
86. Caruso P, Ferreira AC, Laurienzo CE, Tilton LN, Terabe DSM, Carnieli DS, Deheinzelin D. Short- and long-term survival of patients with metastatic solid cancer admitted to the intensive care unit: prognostic factors. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010 mars;19(2):260-266.
87. Ben Hamida C, Lauzet J-Y, Rézaiguia-Delclaux S, Duvoux C, Cherqui D, Duvaldestin P, Stéphane F. Effect of severe thrombocytopenia on patient outcome after liver transplantation. *Intensive Care Med* 2003 mai;29(5):756-762.
88. Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, Nakamura L, Benk C, Trummer G, Berchtold-Herz M, Schlensak C, Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med* 2012 janv;38(1):62-68.
89. Marcolin R, Bombino M, Fumagalli R, Pesenti A. Venovenous ELS with heparin bonded circuits. *Int J Artif Organs* 1995 oct;18(10):624-626.

RESUME

ECMO ET THROMBOPENIE : Une étude rétrospective, bicentrique

Introduction : L'ECMO, thérapie de sauvetage au cours des insuffisances respiratoires aiguës et des chocs cardiogéniques réfractaires, se complique fréquemment de thrombopénie.

Objectifs et méthodes de l'étude : Préciser l'incidence, la morbi-mortalité des thrombopénies sous ECMO. Une étude bicentrique, rétrospective, observationnelle était réalisée entre 2009 et 2012. Les données clinico-biologiques, les épisodes hémorragiques, l'évolution étaient recueillis. Une analyse uni puis multivariée était réalisée à la recherche de facteurs prédictifs de mortalité.

Résultats : Quarante patients étaient inclus. Les thrombopénies survenaient chez 35 patients, après une durée moyenne de 4,2 jours. Un nadir de plaquettes inférieur à 55 G/L prédisait la mortalité avec une valeur prédictive positive de 86%. Ce seuil était associé au décès avec un odds ratio à 10,85 en analyse multivariée. L'initiation de l'ECMO était associée à une baisse significative des plaquettes (194 G/L +/- 96 vs. 107 G/L +/- 56 ; $p=0,0004$) tandis que le sevrage entraînait une nette augmentation des thrombocytes (124 G/L +/- 70 vs. 240 G/L +/- 95 ; $p<0,0001$). Le plus souvent, la cause de la thrombopénie n'était pas retrouvée. Quarante neuf saignements étaient observés sans qu'une association avec les thrombopénies ne soit mise en évidence. Treize patients (32,5%) survivaient lors de l'hospitalisation et trois mois après la sortie avec, le plus souvent, un état général satisfaisant.

Conclusion : Une thrombopénie inférieure à 55 G/L est associée à la mortalité et représente une complication fréquente de l'ECMO.

ECMO AND THROMBOCYTOPENIA : A bicentric, retrospective study.

Thèse de médecine spécialisée - Année 2012

Mots clés : Extra-Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) - Thrombopénies - Saignements

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX