

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1507

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Maud PREZMAN-PIETRI

le 30 mars 2018

**COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES SOUS ASSISTANCE DE TYPE
EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION : DESCRIPTION,
MORTALITE ET FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE**

Directeur de thèse : Dr Fanny BOUNES

JURY

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE	Président
Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS	Assesseur
Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE	Assesseur
Monsieur le Docteur Jean-Marie CONIL	Assesseur
Madame le Docteur Fanny BOUNES	Suppléant
Monsieur le Docteur Clément DELMAS	Membre invité



FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse

Monsieur le Professeur Olivier Fourcade, Président du jury

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Soyez remercié pour votre encadrement au fil des ans. Recevez l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Thomas Geeraerts, Membre du jury

Je n'ai pas encore eu l'occasion de travailler à vos côtés. Vous me faites cependant l'honneur de siéger à mon jury de thèse et de juger mon travail, je vous en remercie sincèrement et vous adresse mon profond respect.

Monsieur le Professeur Vincent Minville, Membre du jury

Tu me fais l'honneur de siéger à mon jury de thèse et de juger ce travail. Merci pour ton enseignement depuis mon 4^{ème} semestre, en orthopédie comme en gardes, et tes conseils professionnels.

Monsieur le Docteur Jean-Marie Conil, Membre du jury

Vous êtes à mes côtés dans ce travail depuis le début. Je vous remercie pour vos précieux conseils tout au long de cette année, bien sûr pour votre expertise notamment pour les résultats statistiques de ce travail, mais aussi pour votre disponibilité constante et vos encouragements durant l'écriture de cette thèse.

Madame le Docteur Fanny Bounes, Directrice de thèse et Membre du jury

Un merci n'est pas assez fort pour toi. Tu m'as fait l'honneur de me diriger et de m'accompagner dans ce travail de thèse : tu as toujours été disponible malgré tes milliers de missions quotidiennes pour corriger, relire, modifier, et surtout m'encourager. Que ce soit pour ce travail de thèse, pour les futurs articles, ou pour me conseiller et me rassurer sur mes prises en charge médicales. J'ai toujours pu compter sur toi, ta pédagogie et ton enthousiasme durant toutes ces années d'internat. Tu es un modèle pour beaucoup d'entre nous !

Monsieur le Docteur Clément Delmas, Membre invité

Tu as soutenu ce travail depuis le début. Merci pour ton expertise, tes précieux conseils au long de l'année, et je n'oublie pas ta relecture ultra efficace entre deux avions !

Aux collègues :

Aux filles (et Etienne !) de la maternité : vous avez été mes piliers dans les débuts de la séniorisation, merci pour votre présence, vos conseils multiples pour la gestion des G18P12 pré-éclampsiques BMI 57 gémeillaires en siège, et surtout pour ces fameux après-midi thé-débriefing-rigolade ! J'ai adoré travailler avec vous. Merci aux sages-femmes de m'avoir appris les bases de l'accouchement à domicile, et d'avoir rendu la salle de naissance si sympa au quotidien.

A Marion, mon premier soutien en tant que séniorisée : c'était un plaisir de pouvoir compter sur toi, tes conseils pour la gestion des premiers codes rouges au début du semestre, ta présence rassurante au travail et pour la thèse, tes sprints à 6 mois de grossesse jusqu'en salle de césarienne pour m'aider !

A mes co-internes avec qui j'ai tant partagé :

Elsa, avec qui j'ai le record de 4 semestres en binôme ! Merci pour ta bonne humeur quotidienne et nos rigolades, j'espère retravailler avec toi dans la grande réanimation d'Escalquens bientôt ! Merci à Juju, l'exemple même de la joie de vivre communicatrice !

Charlène, Cécile et Emilie, pour nos débriefings des patients et surtout de nos vies, nos soirées de DESC mémorables...

Mes enfants de la réa Ranguel : Nina, Alexis, Doudou, Maxime, Quentin, Thibaut. Je ne vous dirai pas merci de m'avoir molesté (spéciale Amazigh), mais plutôt merci pour ces blagues sans fin au quotidien (sauf quelques-unes douteuses !).

Mes premiers parents de la réanimation Purpan : Xavier, Sam, JJ, Romain, Jérémy, Caroline. Merci de garder certaines choses perdues secrètes !

Merci à Flo, Christelle et Balech des réconforts de la thèse !

A Paul, Vincent, Kevin et Jérém pour ce groupe de soutien autour d'une pinte. Et merci de m'avoir appris à lâcher prise !

A Marie, ma première co-interne si bien à l'écoute.

A Benjamine, qui a modelé mon parcours d'interne avec son perfectionnisme, ses conseils de stage et surtout son enthousiasme infini !

Aux mamans-anesthésistes de chirurgie digestive Purpan : Minouche, Dominique, et bien sûr aux IADES de ce service qui m'ont appris les débuts de l'anesthésie.

A tous les autres chefs de Purpan ou Ranguel qui m'ont encadrée, et formée même en garde à 3 heures du matin.

A Guillaume Ducos, une des personnes les plus compréhensives et pédagogues que j'ai rencontrée durant ma formation. J'espère retravailler avec toi un jour.

A l'équipe de la réanimation de Castres, qui m'ont fait confiance en me laissant les rênes de leur service en garde, et m'ont appris une autre façon de travailler loin du plateau technique du CHU.

Aux amis :

Les filles, nos premiers soutiens respectifs depuis le début des études de médecine : Zoé mon alter-ego, Chachou qui nous remonte toujours le moral, Mimi et son soutien sans faille avec ses précieux conseils (et mon coach sportif !), et tant d'autres choses à dire ! Nelly, toujours présente malgré quelques retards, ma reine de l'organisation si brillante ! Jaja et sa philosophie de vie si réconfortante. Merci pour ces merveilleuses années ensemble les filles.

A l'équipe du ski, le groupe de forts et le groupe des faibles, Vincent Jérém Sylvain et Kevin mettez-vous où vous voulez...

Aux Auscitains : nos deuxièmes parents à tous Mathias et Perrine, Lulu et sa bienveillance éternelle, MCJ si réconfortante, Simon qui nous fait tant rire la reine du shopping, Nolwenn et sa détente légendaire, Capu, Claire, Zak, Julien, Flo, PM et Charlotte. Guillaume mon premier conseil cardiologique référent et surtout mon confident.

Aux anciens du lycée, toujours ensemble depuis tant d'années.

A Anne, qui est présente depuis le début de ces études, toujours encourageante, et maintenant avec Thomas et Clémence autour d'un déjeuner.

Aux kinés (et plus !) : Benoit et So, Colin et Marine, Gégé, Romain et Manon, Marion et Antoine, Isma et Maud, Nico et Nadia, Chloé. Merci de nous avoir si bien intégré avec vous, je suis heureuse de vous connaître tous si bien, et merci Chloé de continuer à tout si bien organiser pour passer encore de super moments tous ensemble.

A Dug, on se connaît maintenant depuis 17 ans, je sais que je peux toujours compter sur toi.

A Claire, ma meilleure amie, toi qui me connaît si bien.

A Nico et Pierre, notre trio légendaire, je n'oublierai pas ce qu'on a vécu, cette première année c'est grâce à vous. Et surtout tous ces moments de bonheur ensemble depuis tant d'années.

A ma famille,

Antonia, Gérard et Elisabeth, merci de m'avoir si bien accepté en Calédonie. A Diana, si forte en petits gestes.

A mes parents, difficile de dire merci, mais c'est vous qui avez fait ce que je suis aujourd'hui. Merci d'avoir toujours été là.

A mes sœurs, que j'aime si profondément.

A mes grands-parents, merci pour tous ces cahiers de vacances, ça valait le coup ! Ces études qui se terminent c'est aussi grâce à vous et votre soutien, toutes ces vacances passées ensemble en Corse ou dans les Pyrénées, merci pour tout.

A David. Tu as été Docteur avant moi ! C'est peu dire que tu me soutiens depuis le début de ces études. Après 10 années dont beaucoup de temps passé en révision pour un quelconque examen, si je suis là aujourd'hui, c'est avant tout grâce à toi, ta patience et ta présence au quotidien. Je suis heureuse de passer ma vie avec toi.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
MATERIEL ET METHODE	9
1. Type d'étude, critères d'inclusion et d'exclusion.....	9
2. Critère de jugement principal	9
3. Description du circuit d'ECMO et protocole de prise en charge	10
4. Méthodologie statistique	11
RESULTATS	12
1. Description de la population et incidence des complications neurologiques.....	12
2. Prise en charge thérapeutique et analyse de la morbi-mortalité.....	14
3. Facteurs de risque de complication neurologique	15
DISCUSSION.....	20
1. Analyse de la survenue, des caractéristiques et de la mortalité des complications neurologiques	20
2. Analyse des facteurs de risque de complication neurologique	22
3. Limites de l'étude.....	24
CONCLUSION	26
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	27
ANNEXES	30
ABSTRACT	35

ABREVIATIONS

ACR : Arrêt cardiorespiratoire

AVC : Accident vasculaire cérébral

CO₂ : dioxyde de carbone

DFG : Débit de filtration glomérulaire

ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation

ECMO VA : Extracorporeal Membrane Oxygenation veino-artérielle

ECMO VV : Extracorporeal Membrane Oxygenation veino-veineuse

ELSO : Extracorporeal Life Support Organization

ETO : Echographie transoesophagienne

HNF : Héparine non fractionnée

IGS2 : Indice de gravité simplifié 2

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LVAD : Left ventricular assist device

NIRS : Near infrared spectroscopy

PtiO₂ : Pression tissulaire en oxygène

ROC : Receiver operating characteristic

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SvJO₂ : Saturation veineuse jugulaire en oxygène

TCA : Temps de céphaline activé

TDM : Tomodensitométrie

TP : Taux de prothrombine

TQ : Temps de Quick

INTRODUCTION

L'utilisation des supports d'assistance circulatoire et respiratoire s'est largement développée ces dernières années, notamment depuis la pandémie grippale H1N1 de 2009 et les résultats encourageants de l'essai clinique multicentrique randomisé CESAR. En effet, il a montré une réduction de la mortalité des SDRA (Syndromes de Détresse Respiratoire Aiguë) sévères traités par un support de type ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) (1). Autrefois considérées comme des techniques d'exception, de nombreux patients en bénéficient aujourd'hui en réanimation, grâce aux progrès technologiques (miniaturisation des assistances, circuits héparinés, membranes biocompatibles, canules à double lumière) et à une nouvelle organisation avec des équipes mobiles d'ECMO organisées autour de centres de référence. Selon le registre ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), plus de 30000 adultes ont bénéficié de la mise en place d'une ECMO en 2016 dans le monde (2).

Deux types d'ECMO sont employés en réanimation. L'ECMO Veino-Artérielle (ECMO VA) fournit un support circulatoire en cas d'arrêt cardiaque réfractaire, de choc cardiogénique réfractaire aux traitements vasoactifs quelle que soit son étiologie (cardiopathie ischémique, embolie pulmonaire, myocardite fulminante, intoxication aux cardiotropes...), ou de défaillance cardio-circulatoire après chirurgie cardiaque (2-5). L'ECMO Veino-Veineuse (ECMO VV) quant à elle permet le traitement des SDRA sévères avec hypoxémie et/ou hypercapnie réfractaire, et s'emploie parfois en post-opératoire de chirurgie thoracique (2, 6-8).

Malgré l'utilisation de ces nouvelles techniques de suppléance, la mortalité des défaillances cardiaques et respiratoires réfractaires aux traitements conventionnels reste élevée, aux alentours de 40 à 50% (2, 9). Mais ces chiffres varient entre les centres, les sous-groupes de patients, et les indications d'ECMO (10, 11). En effet, le pronostic des patients n'est pas seulement influencé par leurs comorbidités ou la gravité de la pathologie initiale, mais aussi par les complications potentielles de la technique qui sont associées à une augmentation significative de la morbi-mortalité (7, 10, 12). Le timing idéal de l'implantation de l'ECMO reste d'ailleurs difficile à déterminer, et une mise en place non justifiée ou trop précoce expose aux complications de l'ECMO, d'où l'importance d'en peser le rapport bénéfice-risque avant chaque implantation (13).

Plusieurs types de complications sont décrits. Les complications hémorragiques sont les plus fréquentes, dans 10 à 30 % des cas (12, 14-16), suivies par les complications infectieuses et thrombo-emboliques. Les complications mécaniques sont liées au circuit (thrombus) ou aux canulations (dissection artérielle, ischémie distale, malposition ou pseudoanévrisme). Les complications cérébrales décrites sont de plusieurs types (16) : hémorragies intracrâniennes, accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, œdème cérébral, épilepsie, mort cérébrale. Il existe une variabilité importante de l'incidence de ces complications allant de 4 et 37% selon les séries, variabilité dépendante d'un manque de standardisation de la définition d'une complication cérébrale sous ECMO, des différences entre les complications symptomatiques et celles recherchées systématiquement, du type de population étudiée (post-chirurgicale ou médicale) et du type d'ECMO (VA ou VV) (8, 10, 16-18). Dans tous les cas, les complications cérébrales sont associées à une morbi-mortalité non négligeable (12, 17).

Les études qui s'intéressent aux complications cérébrales des ECMO VV retrouvent un taux variable d'hémorragies intracrâniennes de 7,5% à 21% (17, 19). La physiopathologie et le mécanisme de survenue de ces complications restent mal connus : elles peuvent être liées à la technique de circulation extra-corporelle, être secondaires à la pathologie causale initiale ou encore être favorisées par l'hypoxémie ou l'acidose initiale. Les facteurs de risque des complications cérébrales diffèrent aussi entre les études : l'âge, la nécessité d'une épuration extrarénale, l'hyperbilirubinémie (16, 20), ou la durée d'ECMO élevée (21). L'équipe de Luyt s'est intéressée aux complications uniquement sous ECMO VV (19), et retrouvait une majorité d'hémorragies cérébrales (7,5%) et la diminution rapide de la capnie après l'implantation de l'ECMO comme facteur de risque de survenue d'une complication neurologique. Cependant, peu d'études décrivent l'incidence et les facteurs de risque de survenue de complications cérébrales sous ces techniques d'assistance (17, 19).

L'objectif principal de notre étude était la détermination des variables cliniques et biologiques prédictives de la survenue d'une complication neurologique sous ECMO VV et VA. Les objectifs secondaires étaient de décrire ces complications et leur morbi-mortalité associée dans une cohorte de patients pris en charge en réanimation polyvalente.

MATERIEL ET METHODE

Type d'étude, critères d'inclusion et d'exclusion

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, incluant tous les patients de plus de 18 ans ayant bénéficié d'un traitement par ECMO (VA ou VV) indépendamment des indications de pose, entre janvier 2015 et octobre 2017 dans notre unité de réanimation polyvalente (Hôpital Rangueil, CHU de Toulouse, France).

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (numéro d'enregistrement CNK2095322S, le 07/03/2017). Aucun consentement n'était nécessaire, l'information des patients étant fournie dans le livret d'accueil du CHU Toulouse.

Le recueil des caractéristiques cliniques, biologiques et tomodensitométriques était effectué à partir des dossiers informatisés hospitaliers des patients étudiés.

Les patients décédés en moins de 24 heures après leur entrée en réanimation étaient exclus, leur état ayant été considéré comme dépassé, sans aucune évaluation neurologique possible du fait de la défaillance multiviscérale majeure persistante et de la poursuite des sédations. Etaient également exclus les patients ayant eu une chirurgie de type transplantation cardio-pulmonaire, ainsi que les patients ayant bénéficié d'une ECMO après la mise en place d'une assistance ventriculaire gauche définitive (Left Ventricular Assist Device, LVAD).

Critère de jugement principal

Le critère principal de jugement était la survenue d'une complication neurologique chez un patient ayant bénéficié d'un support par ECMO VV ou VA, durant toute la période du support et jusqu'à 7 jours après l'explantation de l'ECMO.

Etaient considérées comme complications neurologiques : toute hémorragie intracrânienne (hématome sous-dural, hématome extra-dural, hématome intra-parenchymateux, hémorragie méningée, pétéchie), un accident vasculaire cérébral de type ischémique, un état de mort encéphalique (clinique et/ou paraclinique) et une encéphalopathie post-anoxique. Les complications hémorragiques ou ischémiques devaient être diagnostiquées par une imagerie cérébrale. Les encéphalopathies post-anoxiques étaient diagnostiquées cliniquement, en s'appuyant dans la plupart des cas sur les données de l'imagerie cérébrale (œdème cérébral, disparition des sillons, dédifférenciation substance blanche et substance grise) et le contexte clinique d'hypoxie tissulaire

(notamment arrêt cardio-circulatoire).

La défaillance neurologique à la pose de l'ECMO était définie comme un score de Glasgow inférieur à 14, un déficit sensitivo-moteur ou une aphasie. En cas d'arrêt cardiorespiratoire réfractaire ou de sédation prolongée avant l'implantation de l'ECMO, la défaillance neurologique était notifiée comme non évaluable.

Description du circuit d'ECMO et protocole de prise en charge :

La décision d'un support par ECMO VV ou VA était prise de façon collégiale et multidisciplinaire après échec des thérapeutiques conventionnelles que ce soit pour le SDRA, le choc cardiogénique ou l'arrêt cardio-respiratoire réfractaire. L'implantation de l'ECMO était réalisée chirurgicalement par la technique de Seldinger modifiée au bloc opératoire ou en chambre de réanimation. Pour les ECMO VV, la canulation était fémoro-jugulaire, tandis qu'elle était fémoro-fémorale ou fémoro-axillaire pour les ECMO VA. Un désilet de reperfusion du membre était systématiquement mis en place au niveau de l'artère fémorale ou axillaire afin de prévenir l'ischémie de membre en cas d'ECMO VA. Dans certains cas sous ECMO VA, une décharge cardiaque gauche par atrioseptotomie, décharge chirurgicale apicale ou Impella®(Abiomed, Danvers, MA, USA) pouvait être réalisée. Une gazométrie artérielle était réalisée avant la pose de l'ECMO (pré-ECMO), et dans les 2 à 4 heures après la pose (post-ECMO).

Lors de l'implantation, l'anticoagulation était réalisée par un bolus d'héparine non fractionnée (HNF) (50 UI/kg intra-veineux direct). Elle était poursuivie de façon protocolisée par une perfusion d'HNF en continu avec pour objectif un anti-Xa dans la zone cible entre 0,2 et 0,3 UI/mL pour les ECMO VV (Annexe 1) et entre 0,2 et 0,4 UI/mL pour les ECMO VA (Annexe 2). Il était admis un seuil minimal transfusionnel de 8,0 g/dL d'hémoglobine (ECMO VA) ou 10,0 g/dL (ECMO VV), et de 50000 plaquettes/L. En cas de saignement significatif, l'anticoagulation était stoppée jusqu'au contrôle du saignement. Il s'y associait une transfusion de produits sanguins labiles avec pour objectif plus de 80000 plaquettes/L, un TP supérieur à 50% et une fibrinogénémie normale.

La surveillance neurologique était réalisée de façon pluri-quotidienne par l'équipe médicale et paramédicale. Une imagerie cérébrale (scanner) était réalisée en cas d'anomalie à l'examen clinique neurologique (trouble de la conscience inattendu, retard de réveil, anomalie pupillaire, déficit sensitivo-moteur, crise comitiale), ou de manière systématique avant un projet de transplantation cardiaque ou d'assistance cardiaque chronique.

Méthodologie statistique :

Dans une première étape de statistique descriptive, la distribution des valeurs a été réalisée à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk. Les résultats sont exprimés en médiane et interquartiles [] pour les variables quantitatives et en nombre et pourcentage () pour les variables qualitatives. La population étudiée a été séparée en 2 groupes en fonction de la survenue ou non d'une complication neurologique. Les caractéristiques des patients de ces 2 groupes ont été comparées en utilisant pour les variables continues le test non paramétrique de Mann-Whitney (en raison de la non homogénéité de l'effectif des groupes et de la distribution non Gaussienne de la majorité des variables) et pour les variables qualitatives un Chi2 ou un test exact de Fisher.

La valeur discriminante du caractère « survenue d'une complication neurologique » pour chacune des variables continues a été évaluée par l'étude des courbes ROC.

Cette étape d'analyse univariée a permis d'individualiser les covariables (continues et nominales) associées à la survenue d'une complication neurologique.

Nous avons évalué ensuite l'association entre les différentes covariables et la variable expliquée (l'atteinte neurologique) par la mesure des *odd-ratios* (régression logistique) en utilisant une procédure pas à pas descendant (backward elimination) qui consiste à inclure toutes les variables avec $p < 0,2$, puis de retirer progressivement les valeurs non significatives. Le test d'adéquation d'Hosmer et Lemeshow (*chi2 goodness of fit*) a permis de retenir le modèle présentant le meilleur ajustement.

Dans une dernière étape afin de mieux identifier les individus présentant une complication neurologique, nous avons réalisé des arborescences de classification. Cette technique avait pour finalité la description des moyens de répartition de la population en groupes homogènes en fonction de la survenue d'une complication neurologique et des covariables au préalable sélectionnées pour l'analyse multidimensionnelle. Pour la construction de cet arbre nous avons testé plusieurs algorithmes dont la méthode dite de « CHAID (CHAID : CHI-squared Automatic Interaction Detection) et la méthode dite CRT (Classification and Regression Trees), en retenant celle pour laquelle les pourcentages de prévision étaient les plus élevés. Le modèle a été validé par partition aléatoire d'échantillons : échantillon d'apprentissage ($n=67$) puis échantillon test ($n=78$).

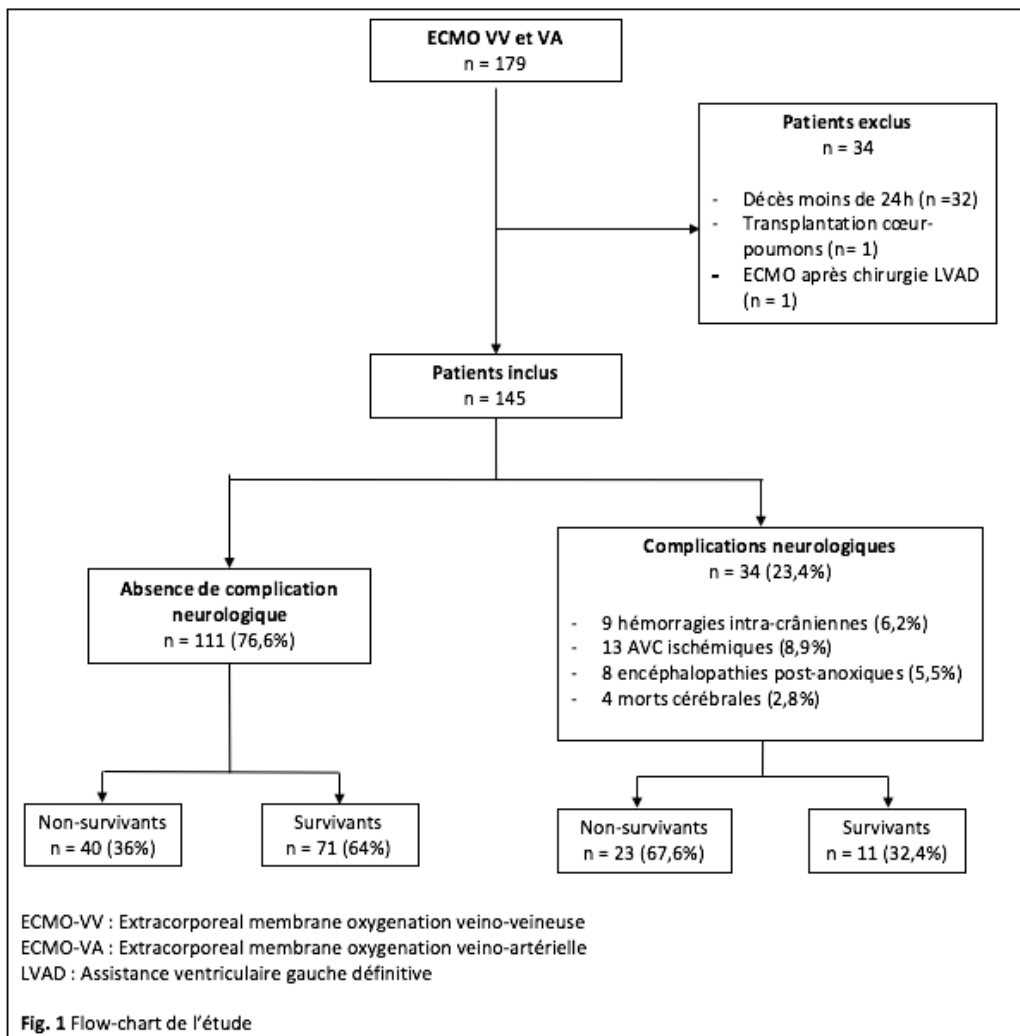
L'étude a été réalisée sur le logiciel MedCalc® statistical software version 15 (Mariakerke, Belgique) pour la majorité des analyses à l'exception de l'arbre de classification réalisé sur le logiciel IBM® SPSS Statistics Version 23 (Chicago, IL). Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

RESULTATS

Description de la population et incidence des complications neurologiques

De janvier 2015 à octobre 2017, 179 patients ont bénéficié d'un support par ECMO VV ou VA dans notre centre.

Trente-quatre patients ont été exclus en accord avec les critères précédemment cités (figure 1) : 32 patients décédés en moins de 24 heures après l'entrée en réanimation, 1 patient ayant bénéficié d'une transplantation cœur-poumons à la suite de l'ECMO, 1 patient avec une implantation d'ECMO après une chirurgie de pose d'assistance ventriculaire gauche définitive.



Au final, 145 patients ont été inclus dans l'analyse. Le tableau 1 rapporte leurs caractéristiques. Les deux groupes étaient comparables en termes de gravité initiale (score SOFA et IGS2), ainsi que concernant l'existence de facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, hypertension artérielle, diabète, antécédent d'AVC) et antécédent de fibrillation atriale.

Tableau 1 Caractéristiques de la population

	Absence de complication neurologique n = 111	Complication neurologique n = 34	Valeur de p
Données cliniques à l'admission			
Age	54 [43-61]	54 [48-60]	0,912
Sexe (femme/homme)	38 (34,2%) / 73 (65,8%)	8 (23,5%) / 26 (76,5%)	0,295
IMC	25,8 [23-30,5]	24,4 [21,8-27,7]	0,065
Score IGS2	66 [54-74]	66 [54-76]	0,989
Score SOFA	13 [11-15]	12 [11-15]	0,412
Données neurologiques à la pose de l'ECMO			
Défaillance neurologique	1 (0,9%)	2 (5,9%)	0,006
Etat neurologique non évaluable	53 (47,7%)	24 (70,6%)	0,006
Présence d'une mydriase	11 (9,9%)	5 (14,7%)	0,687
Données biologiques à la pose de l'ECMO			
DFG (mL/min)	54 [36 - 80,75]	54 [44 to 69,5]	0,854
TP (%)	62 [48-78]	52 [37-64]	0,014
Lactatémie (mmol/L)	3,5 [1,97-6,75]	8 [3,8-13,1]	<0,001
pH	7,33 [7,21-7,42]	7,18 [7,11-7,34]	0,041
PaCO ₂ (mmHg)	39 [31,8-47,9]	39 [30,5-52]	0,853
Caractéristiques de l'ECMO			
ECMO VA	74 (66,7%)	31 (91,2%)	0,004
ECMO VV	37 (33,3%)	3 (8,8%)	0,004
Durée ECMO (jours)	8 [4-11]	6,5 [4-9]	0,276
Indications ECMO			
ACR réfractaire	11 (9,9%)	10 (29,4%)	0,010
Choc cardiogénique réfractaire	56 (50,5%)	16 (47,1%)	0,845
Indication médicale/post-opératoire	102 (91,9%) / 9 (8,1%)	32 (94,1%) / 2 (5,9%)	0,669
Caractéristiques de la réanimation			
Durée No-flow si ACR (minutes)	1 [1-1]	1 [1-3]	0,012
Durée Low-Flow si ACR (minutes)	20 [5-34]	40 [20-58]	0,041
Contrôle ciblé de la température corporelle	11 (9,9%)	9 (26,5%)	0,022
Décharge gauche	18 (16,2%)	7 (20,6%)	0,606
Durée de ventilation mécanique (jours)	12 [8-21]	10 [5,75-18]	0,220
Durée de séjour en réanimation (jours)	14 [10-21]	10 [7-17]	0,068
Durée de séjour hospitalier (jours)	24 [13-45]	14 [9-28]	0,010
Décès en réanimation	38 (34,2%)	23 (67,6%)	<0,001

Les valeurs sont exprimées en médiane [écart interquartile 25-75^{ème} percentile] ou nombre (pourcentage).

ECMO Extracorporeal membrane oxygenation, IMC index de masse corporelle, IGS2 score de gravité simplifié 2, SOFA score Sequential Organ Failure Assessment, DFG débit de filtration glomérulaire évalué par la formule de Cockcroft et Gault, TP taux de prothrombine, PaCO₂ pression artérielle en CO₂, ECMO VA ECMO veino-artérielle, ECMO VV ECMO veino-veineuse, ACR arrêt cardiorespiratoire

Indications médicales d'ECMO : Syndrome de détresse respiratoire aigüe, autres causes respiratoires, post-traumatisme thoracique

Indications post-opératoires : post-opératoire de transplantation pulmonaire ou de chirurgie cardiaque

Trente-quatre patients (23,4%) ont présenté une complication neurologique parmi lesquelles on comptait 9 hémorragies intracrâniennes (6,2%), 13 AVC ischémiques (8,9%), 8 encéphalopathies post-anoxiques (5,5%) et 4 morts encéphaliques (2,8%). Le délai médian d'apparition d'une complication neurologique était de 6 [2,25-10] jours après la mise en place de l'ECMO. Parmi les 34 patients avec une complication neurologique, 11 d'entre eux (32,4%) ont présenté cette complication dans les 7 jours suivants l'explantation de l'ECMO, de type hémorragique, ischémique, post-anoxique ou mort encéphalique. Tous les patients souffrant d'encéphalopathie post-anoxique avaient présenté un arrêt cardio-respiratoire ou un bas débit cérébral prolongé. En raison de la sédation, l'examen neurologique n'était pas évaluable chez la majorité des patients (53,1%, n=77).

Prise en charge thérapeutique et analyse de la morbi-mortalité

Soixante-treize patients (50,3%) ont bénéficié d'une imagerie cérébrale jusqu'à 7 jours après le retrait de l'ECMO, de type tomodensitométrie pour 72 d'entre eux, ou IRM pour 2 patients. Parmi eux, 39 patients (53,4%) avaient une imagerie cérébrale normale. Ces imageries avaient été réalisées soit de façon systématique dans le cadre d'un bilan pré-transplantation cardiaque, soit à partir d'un point d'appel clinique inquiétant le praticien.

Parmi les patients inclus, 57,9% (n=84) ont survécu. Sur les 34 patients ayant présenté une complication neurologique, deux tiers (n=23 soit 67,6%) sont décédés, dont 17 en raison d'une atteinte neurologique hors recours thérapeutique. Le taux de survie en réanimation des patients atteints d'une complication neurologique était de 32,4 %. De ce fait, les patients présentant une complication neurologique avaient une durée de séjour hospitalier plus courte (14 [9-28] jours) que ceux non compliqués (24 [13-45] jours).

Concernant la prise en charge des patients ayant présenté une complication cérébrale, pour 30 patients (88,2%) une abstention thérapeutique a été décidée, avec une décision dans 19 cas de limitation ou d'arrêt thérapeutique devant la gravité du tableau. Dix-sept d'entre eux sont décédés et 2 patients ont survécu en dépit de la limitation thérapeutique.

Facteurs de risque de complication neurologique

L'analyse des données cliniques à l'admission et à la pose de l'ECMO, ainsi que la prise en charge réanimatoire et les valeurs biologiques des patients en fonction de la survenue ou non d'une complication neurologique sont décrites dans les tableaux 1 et 2.

Les patients qui ont présenté une complication neurologique étaient plus souvent implantés pour un ACR réfractaire (29,4% contre 9,9% des patients sans complication, $p=0,01$) avec un no-flow et low-flow significativement plus long, avaient plus fréquemment une anomalie à l'examen neurologique (5,9% vs 0,9%, $p=0,006$) ou un examen neurologique non évaluable à la mise en place de l'ECMO (70,6% vs 47,7%, $p=0,006$), avaient plus souvent été traités préalablement par adrénaline (52,9% contre 30,6% respectivement, $p=0,024$) et bénéficiaient significativement plus souvent d'une ECMO VA (91,2% vs 66,7% , $p=0,004$).

Il n'y avait pas de différence significative concernant les débits moyens d'ECMO monitorés, le nombre de transfusions sanguines, ni le recours à une épuration extra-rénale entre les deux groupes.

Les patients ayant présenté une complication neurologique présentaient un état plus grave à la prise en charge initiale avec un TP significativement plus bas, un taux de lactate artériel plus élevé et un pH plus bas. L'acidose restait significativement plus profonde à H4 de la prise en charge.

Il n'y avait par contre pas de différence de pression artérielle en oxygène et en CO₂ à la pose de l'ECMO entre les deux groupes.

Concernant l'analyse des variables biologiques (tableau 2), on ne retrouvait pas de différence significative concernant les taux de plaquettes à la pose de l'ECMO, ni concernant les paramètres d'hémostase durant le support par ECMO entre les deux groupes d'intérêt.

Tableau 2 Variables biologiques de l'hémostase selon la présence ou non d'une complication neurologique

Données biologiques	Absence de complication neurologique n = 111	Complication neurologique n = 34	Valeur de p
A la pose de l'ECMO			
Hémoglobine (g/dL)	11,8 [10,1-13,3]	12,5 [9,3-13,9]	0,875
Plaquettes (G/L)	210 [128-276]	196 [143-238]	0,843
Durant le support par ECMO			
AntiXa maximum (UI/mL)	0,63 [0,47-0,84]	0,66 [0,495-0,8]	0,866
AntiXa minimum (UI/mL)	0,09 [0,09-0,09]	0,09 [0,09-0,11]	0,503
Hémoglobine minimale (g/dL)	7,6 [7,2-8,3]	7,3 [6,9-7,9]	0,036
Plaquettes minimum (G/L)	66 [44-93]	62 [46-82]	0,509
TP minimum (%)	49 [35-63]	49 [37-52]	0,230
Ratio temps de Quick minimum	1,5 [1,3-1,9]	1,5 [1,4-1,8]	0,211
Fibrinogène minimum (g/L)	2,7 [1,8-4,1]	2,1 [1,7-3,35]	0,103

Les valeurs sont exprimées en médiane [écart interquartile 25-75^{ème} percentile] ou nombre (pourcentage).

ECMO Extracorporeal membrane oxygenation, TP taux de prothrombine

L'analyse des courbes ROC de toutes ces variables et leur comparaison est décrite dans le tableau 3 : un base excess post-ECMO (entre 2 et 4 heures après l'implantation d'ECMO) inférieur à - 5 mmol/L ($p=0,0006$), une lactatémie avant pose de l'ECMO supérieure à 6 mmol/L ($p=0,0003$) avec une clairance des lactates inférieure à 11% ($p=0,0410$) et un pH post-ECMO inférieur à 7,35 ($p=0,0145$) étaient prédictifs de la survenue d'une complication neurologique.

Tableau 3 Aires sous la courbe ROC des variables continues influençant la survenue de complications neurologiques

Variable	ASC	IC 95% ^a	Valeur de p	Seuil	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Base excess post-ECMO ^b	0,673	0,590 - 0,749	0,0006	≤-5	81,82	52,25	33,7	90,6
Lactates pré-ECMO ^c (mmol/L)	0,709	0,616 - 0,790	0,0003	>6	65,52	71,76	44,2	85,9
Clairance du lactate (%)	0,617	0,522 - 0,705	0,0410	< 11,1	82,76	45,98	33,8	88,9
pH pré-ECMO ^c	0,622	0,526 - 0,711	0,0559	NA	NA	NA	NA	NA
pH post-ECMO ^b	0,636	0,552 - 0,715	0,0145	≤7,35	69,70	58,56	33,3	86,7
Poids (kg)	0,619	0,534 - 0,698	0,0197	≤83	84,85	39,09	29,5	89,6

ASC Aire sous la courbe, a : intervalle de confiance à 95%, b : entre 2 et 4 heures après la pose de l'ECMO, c : avant la pose de l'ECMO, VPP valeur prédictive positive, VPN valeur prédictive négative

L'analyse des paramètres biologiques classiques d'hémostase (TP, ratio du TCA, ratio TQ, fibrinogène, antiXa) le jour même du diagnostic de la complication ne retrouvait pas d'anomalie pouvant favoriser

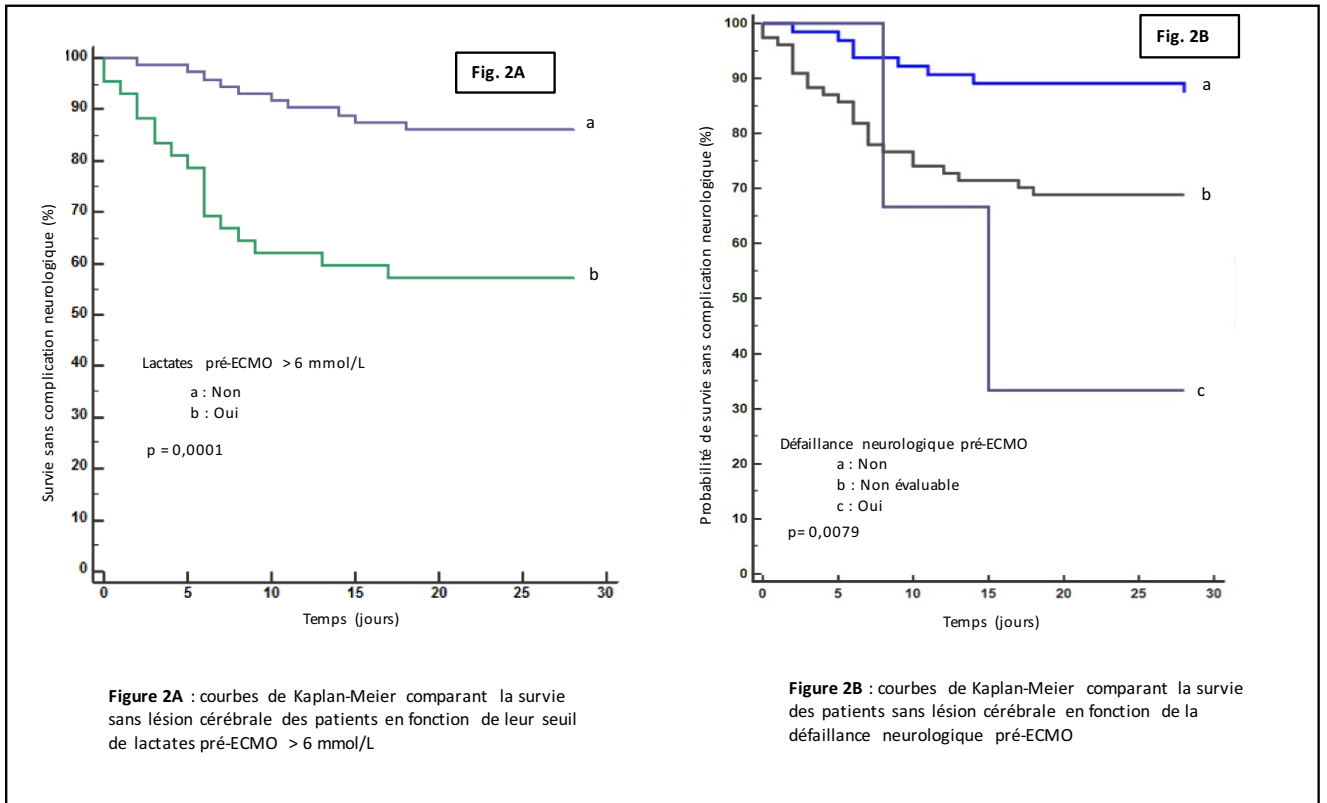
la survenue de la complication en dehors de l'existence d'une thrombopénie avec une médiane à 124 G/L [69-156]. Cependant on ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes dans l'analyse de la cinétique du compte plaquettaire de J1 à J15 après implantation de l'ECMO.

L'analyse multivariée a révélé l'influence de l'existence d'une défaillance neurologique avant la pose de l'ECMO (OR=1,99, IC95% [1,16-3,43], (p=0,013)), du type d'ECMO mise en place (veino-artérielle) (OR=14,73, IC95% [1,51-143,68], (p=0,021)), et d'une lactatémie avant la pose de l'ECMO > 6 mmol/L (OR=3,03, IC95% [1,07-8,56], (p=0,036)) sur la survenue d'une complication neurologique. Ces résultats sont détaillés dans le tableau 5.

Tableau 5 Résultats de l'analyse multivariée

	Odd-ratios	IC 95%	Valeur de p
Défaillance neurologique avant la pose de l'ECMO	1,99	1,16-3,43	0,013
Type d'ECMO (VA)	14,73	1,51-143,68	0,021
Lactatémie pré-ECMO > 6 mmol/L	3,03	1,07-8,56	0,036
Site des canulations axillo-fémorales	2,01	0,86-4,69	0,108
ASC du modèle			
		0,78 (0,69-0,85)	
Test Hosmer Lemeshow			
		0,9435	
Pourcentage de cas correctement classés			
		78,3%	

Les courbes de Kaplan-Meier exprimant la probabilité de survie sans complication neurologique en fonction de la lactatémie ou de l'existence d'une défaillance neurologique avant la pose de l'ECMO sont exprimées respectivement dans les figures 2A et 2B.



A partir des données précédemment citées a été réalisée une analyse par segmentation. Il s'agit d'une analyse multivariée avec classification par arborescence (Figure 3). Le pourcentage d'estimation de cette analyse par segmentation est égal à 84%. Elle nous montre par exemple que les patients qui ne présentaient aucune anomalie de l'examen neurologique et qui avaient bénéficié d'une ECMO VV n'avaient présenté aucune complication neurologique pendant leur prise en charge. En revanche, parmi les patients qui présentaient au début de la prise en charge une anomalie de l'examen neurologique ou un examen non évaluable, sans encéphalopathie post-anoxique associée, mais avec une lactatémie initiale > 6mmol/L, 37% d'entre eux (n=10) avaient présenté une complication neurologique.

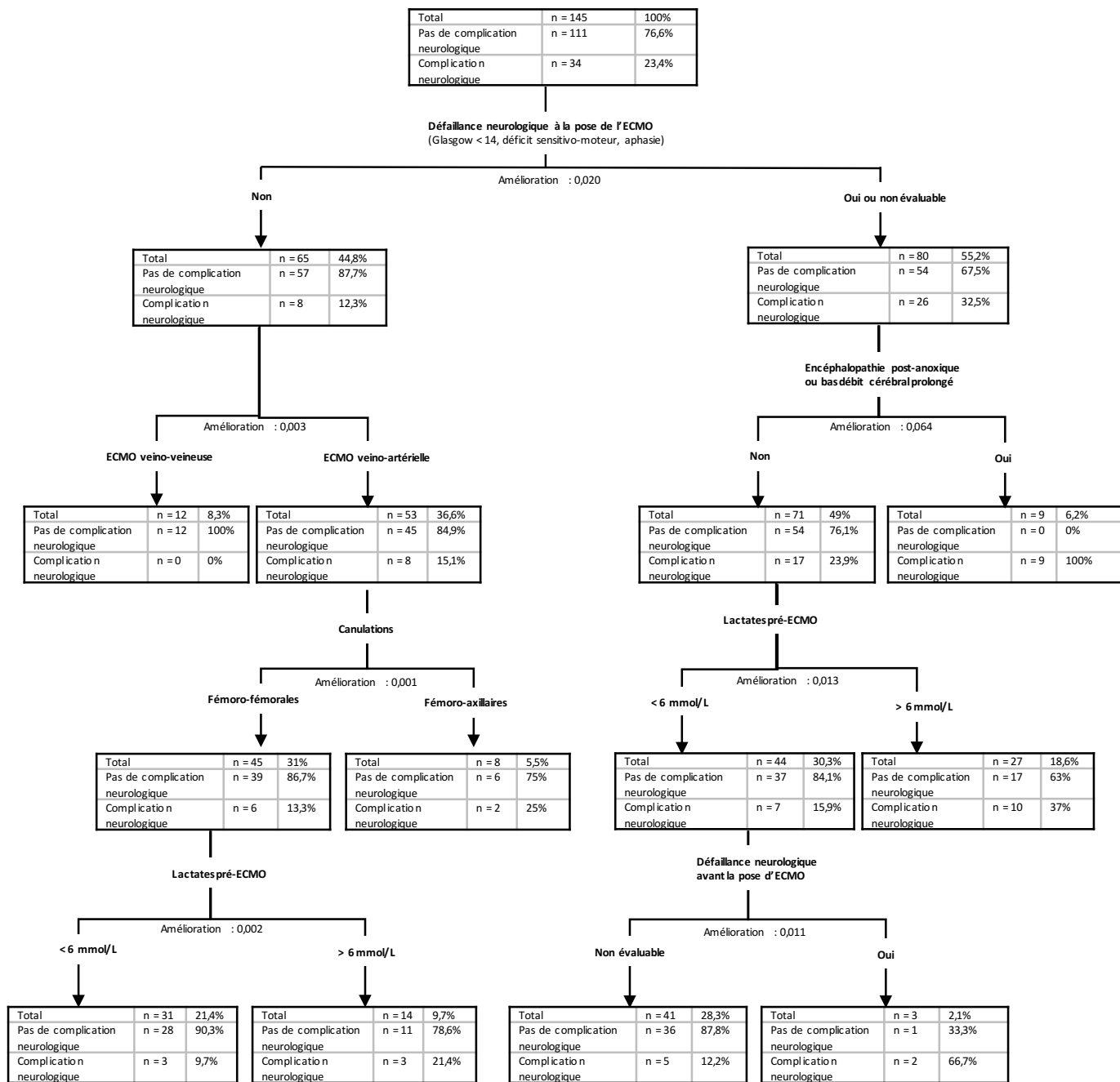


Figure 3 Arborescence de classification

DISCUSSION

Analyse de la survenue, des caractéristiques et de la mortalité des complications neurologiques

Cette étude est l'une des rares à s'intéresser aux complications neurologiques des ECMO VV mais aussi VA. Dans cette cohorte de 145 patients bénéficiant d'un support par ECMO, 23,4% des patients ont présenté une complication neurologique, dont une majorité de complications ischémiques. Lorusso *et al.* (20) retrouvaient une incidence de 15% de complications cérébrales dans la cohorte du registre ELSO en 2016. Une étude rétrospective portant sur plus de 5000 ECMO VV avait retrouvé un taux de complications neurologiques inférieur (7,1%), avec une majorité d'hémorragies cérébrales (16), et dans la plus large cohorte étudiée par Nasr *et al.* (plus de 23000 patients), on retrouvait un taux de complications cérébrales de 10,9% (22). L'étude récente de Luyt *et al.* (19) retrouvait quant à elle un taux inférieur de complications cérébrales mais seulement dans une cohorte d'ECMO VV. On peut expliquer le taux plus élevé des complications cérébrales dans notre étude par notre décision d'inclure des patients souffrant d'encéphalopathie post-anoxique puisque cela représente une complication malheureusement fréquente et difficilement prévisible ayant un impact clinique évident. On peut également expliquer l'incidence plus élevée de complications par le fait que nous avons jugé important d'étendre la durée de leur relevé jusqu'à 7 jours après l'explantation de l'ECMO puisqu'il paraissait logique de ne pas méconnaître un AVC ischémique lié par exemple à la migration d'un thrombus intra-cardiaque secondaire à l'usage de l'assistance. En réalisant des imageries cérébrales à distance après le retrait d'une ECMO, Risnes *et al.* (23) retrouvaient par exemple que la moitié des patients étaient atteints de lésions cérébrales ischémiques ou hémorragiques, et cela était corrélé au type d'ECMO VA. Dans notre cohorte, nous avons réalisé 24 scanners cérébraux systématiques avant un projet de transplantation cardiaque, qui nous ont permis de diagnostiquer 4 complications neurologiques asymptomatiques.

Notre étude a retrouvé 11 patients souffrant d'une complication neurologique diagnostiquée jusqu'à 7 jours après l'explantation de l'ECMO. Cela sous-entend que les altérations de la vascularisation cérébrale et le risque thrombo-embolique persistent dans les jours suivants le retrait de l'ECMO. Nous avons aussi pris en compte l'hypothèse que la complication neurologique ait pu survenir durant le support sous ECMO mais était diagnostiquée au cours du réveil, le plus souvent après le sevrage de l'assistance. Ces considérations expliquent l'extension de la période de recueil à une semaine après retrait de l'assistance, alors que les autres études traitant du sujet se sont limitées à l'analyse de la période sous ECMO. En effet, la littérature fait état de l'existence de thrombi intra-ventriculaires sous ECMO, dont on comprend le risque embolique et d'AVC ischémique secondaire (24-27). Il apparaît

donc primordial de ne pas se cantonner à l'analyse des complications durant le support par ECMO mais de surveiller au plus près ces patients dès le retrait de l'assistance, ce qui fait l'originalité de notre travail. La question de la réalisation systématique d'une ETO (Echographie TransOesophagienne) dans le but de rechercher des thrombi intra-cavitaires se pose, et leur diagnostic indiquerait de la poursuite d'une anticoagulation curative afin de limiter le risque d'AVC ischémique secondaire (28).

Contrairement à la majorité des études, on retrouvait dans notre cohorte une majorité de complications cérébrales de type ischémique (38,2% des complications étaient ischémiques contre 26,5% des complications hémorragiques intracrâniennes). Comme dans la cohorte d'ECMO VA de Lorusso *et al.* (20), la prédominance des AVC ischémiques par rapport aux hémorragies intracrâniennes peut s'expliquer par un effet centre dans notre étude, avec une majorité de patients présentant de lourds antécédents cardiovasculaires et/ou une indication cardiaque à la pose d'ECMO (choc cardiogénique, post-opératoire de chirurgie cardiovasculaire, ACR réfractaire), et donc plus de risques de complication ischémique que pour le reste de la population. Aucun patient n'a présenté avec certitude une transformation hémorragique d'un AVC ischémique après analyse des scanners cérébraux. Cependant, en l'absence de réalisation systématique d'une imagerie cérébrale, certains AVC ischémiques asymptomatiques ont pu se compliquer d'une transformation hémorragique symptomatique, qui était alors diagnostiquée. L'incidence des complications ischémiques peut donc possiblement être plus élevée. Néanmoins l'incidence des complications hémorragiques est similaire à d'autres études (10, 21).

En accord avec la littérature (16, 20), nous retrouvions que les patients atteints d'une complication neurologique avaient un taux de mortalité plus élevé (67,6%), avec dans plus de la moitié des cas (19 patients sur 34) une limitation thérapeutique décidée suite au diagnostic de complication neurologique. Fletcher *et al.* retrouvaient aussi une mortalité élevée à 81% en cas d'hémorragie intracrânienne (17). Le risque d'aggravation d'une hémorragie cérébrale par l'anticoagulation et souvent la double anti-agrégation est opposé au risque de thrombose du circuit d'ECMO en l'absence d'anticoagulation. Le diagnostic d'hémorragie intracrânienne conduisait souvent à une impasse thérapeutique devant soit une hémorragie trop grave pour laquelle une prise en charge neurochirurgicale paraissait impossible ou déraisonnable ou bien en raison de la nécessité de stopper l'assistance, l'anticoagulation curative et les traitements antiagrégants plaquettaires le cas échéant, rendant incurable la pathologie pour laquelle l'ECMO avait été mise en place. La conséquence de l'arrêt de l'ECMO était le plus souvent le décès du patient.

Analyse des facteurs de risque de complication neurologique

Il semblerait que la gravité initiale de l'état clinique du patient soit un facteur de risque de survenue d'une complication neurologique : y étaient en effet associées significativement une défaillance hépatique à la pose de l'ECMO et une acidose métabolique associée à une hyperlactatémie initiale.

En analyse multivariée, l'existence d'une hypoperfusion tissulaire initiale profonde (hyperlactatémie supérieure à 6 mmol/L, $odds\ ratio=3,03$) constituait un facteur de risque. L'hyperlactatémie était secondaire au bas débit cardiaque et aux phénomènes d'ischémie reperfusion entraînant la mise en jeu d'un métabolisme cellulaire anaérobie avec production de lactate. Ces deux processus sont en jeu dans les ACR et la pose de l'assistance circulatoire avec une récupération d'une pression de perfusion systémique entraînant des phénomènes d'ischémie-reperfusion.

En analyse multivariée, la défaillance neurologique à la pose de l'ECMO était en lien avec la survenue de complications cérébrales. Les caractéristiques de l'ECMO elle-même constituaient aussi un facteur de risque de complication cérébrale ($odds\ ratio=14,73$ pour les ECMO VA). Le bas débit cardiaque induit par l'arrêt cardio-respiratoire ou le choc cardiogénique réfractaire représentait un facteur de risque de déficit neurologique avant l'implantation de l'assistance. Ces indications d'ECMO VA majoraient clairement le risque de complication neurologique, d'autant plus que le bas débit cardiaque persistait.

Un arrêt cardio-respiratoire indiquant une pose d'ECMO VA peut conduire à des complications cérébrales secondaires, notamment à des encéphalopathies post-anoxiques suite à l'hypoperfusion cérébrale initiale. Dans une étude sur les arrêts cardiaques réfractaires pris en charge par ECMO VA, Mazzeffi *et al.* soulignaient bien ce lien avec seulement un quart des patients de leur cohorte ayant par la suite un bon pronostic neurologique (11).

Notre effectif comprenait d'avantage d'ECMO VA (72.4%) que d'ECMO VV (27.6%). Le mécanisme de survenue des complications neurologiques sous ECMO est certainement différent en fonction du type d'assistance. En raison de ses indications de pose, l'ECMO VA présente un risque de séquelles neurologiques lié au contexte clinique. En effet, un arrêt cardio-circulatoire ou un bas débit cardiaque prolongé ayant pour conséquence une chute du débit sanguin cérébral expose à des séquelles neurologiques parfois constituées dès la pose de l'assistance. L'hypoperfusion hépatique entraîne des troubles de l'hémostase qui peuvent favoriser la survenue de complications. Le terrain du patient comorbide avec des facteurs de risque cardiovasculaire pourrait majorer le risque de complication mais cela n'est pas démontré dans notre étude et nécessiterait un effectif plus important.

L'ECMO VA permet d'assurer un débit sanguin systémique mais le débit sanguin cérébral généré n'est pas forcément adapté aux besoins métaboliques du patient. Il existe un flux compétitif entre celui de l'ECMO VA ascendant et celui originaire de la contractilité cardiaque résiduelle. En cas de syndrome d'Arlequin ou d'altérations ventilatoires, la vascularisation des troncs artériels supra-aortiques et sous l'aorte horizontale, et par conséquent l'oxygénation tissulaire systémique qui en résulte, n'est pas uniforme. Ainsi, le débit sanguin parvenant aux vaisseaux à destinée cérébrale peut s'apparenter chez certains patients à un flux laminaire, dont l'efficacité en termes d'oxygénation cérébrale est difficilement évaluable. La littérature reste pauvre sur les effets des modifications de débit d'ECMO sur les vitesses sanguines cérébrales. En pratique courante, les moyens de surveillance du débit sanguin cérébral sous ECMO sont très limités. Une étude a montré l'intérêt du NIRS pour la détection précoce de lésions ischémiques et hémorragiques (29) mais cette technique reste très discutable. Quelques études évaluent l'intérêt du doppler transcrânien comme outil d'évaluation des vitesses sanguines sous ECMO (30, 31), mais son caractère prédictif de la survenue d'une complication cérébrale n'est actuellement pas connu. Ces techniques ne sont aujourd'hui pas utilisées en pratique courante. Le monitoring de la pression artérielle invasive radiale droite permet de contrôler l'oxygénation systémique et donc la perfusion du site le plus distal de l'ECMO, ce qui s'approche au mieux de l'évaluation de la perfusion cérébrale en pratique courante. L'utilisation d'une SvjO₂ (saturation veineuse jugulaire en O₂) ou l'usage d'un capteur de PtiO₂ pourraient apporter des informations intéressantes mais la pose de ce dernier est très souvent contre-indiquée en raison de l'usage de thérapeutiques anticoagulantes et antiagrégantes.

Il faut noter également que lors de la mise en place d'un oxygénateur d'ECMO, il se produit un changement brutal au niveau de l'hématose avec des corrections rapides de l'hypercapnie et de l'hypoxémie. Ce changement entraîne des modifications au niveau cérébral en lien avec le CO₂ (vasoconstriction) responsable d'une chute du débit sanguin cérébral qui peut s'accompagner de complications. Contrairement à l'étude de Luyt *et al.* (19), la diminution rapide de la capnie après l'implantation de l'ECMO n'est pas retrouvée comme facteur de risque dans notre cohorte.

La survenue d'une complication neurologique n'était pas favorisée par des troubles de l'hémostase, contrairement à d'autres études qui retrouvaient comme facteur de risque la thrombopénie et l'association d'une antiagrégation plaquettaire avec une anticoagulation (17). En effet, même si l'on constatait un compte médian plaquettaire à 124 G/L le jour du diagnostic de la complication, on ne retrouvait pas de différence entre les 2 groupes dans l'analyse univariée sur le chiffre le plus bas de plaquettes relevé sous ECMO ni concernant la cinétique du compte plaquettaire

pendant les 15 premiers jours. Les valeurs de l'activité anti-Xa, de la fibrinogénémie, du TP et du ratio de TQ étaient dans les objectifs thérapeutiques sans différence entre les 2 groupes ainsi que le jour du diagnostic de la complication neurologique.

Dans une étude de 2011, une autopsie a été réalisée chez des patients traités par ECMO, et retrouvait 9 patients sur 10 ayant présenté des lésions cérébrales hémorragiques ou ischémiques, lésions asymptomatiques méconnues avant analyse anatomopathologique (32). Cette étude a aussi permis de décrire certains aspects anatomopathologiques liés aux lésions cérébrales associées à l'ECMO, tels des infarctissements thalamiques subaigus, ou des hémorragies pétechieales diffuses. Il est difficile de savoir si ces lésions cérébrales étaient le résultat d'agressions cérébrales secondaires à la pathologie initiale indiquant l'ECMO ou le résultat de lésions induites par l'assistance elle-même.

Liebeskind *et al.* (33) ont même démontré sur une petite cohorte de patients pédiatriques que des microbleeds étaient retrouvés dans 100% des cas à l'IRM cérébrale, témoins d'embolies gazeuses systématiques sous ECMO, appuyant ainsi l'idée d'une sous-évaluation de l'incidence des complications cérébrales.

Il pourrait donc être envisagé la réalisation d'une imagerie cérébrale systématique chez les patients sous ECMO afin de mieux évaluer l'incidence réelle des complications cérébrales lors d'études futures et de ne pas méconnaître des lésions qui nécessiteraient une adaptation des thérapeutiques, notamment un arrêt ou une diminution des objectifs de l'anticoagulation ou l'ajout d'un traitement anti-plaquettaire (30).

Limites de l'étude

Notre étude présente cependant certaines limites en plus de son caractère rétrospectif qui rend plus difficile l'exhaustivité du recueil de données. Du fait de l'absence d'imagerie cérébrale systématique chez tous les patients, l'incidence des complications cérébrales a pu être sous-estimée. Hormis pour les patients bénéficiant d'une imagerie cérébrale avant un bilan de transplantation cardiaque, seule une anomalie à l'examen clinique neurologique était un point d'appel pour la réalisation d'une imagerie cérébrale. Ceci peut expliquer le nombre plus important de complications en cas d'ECMO VA. Certaines lésions cérébrales ischémiques peuvent être asymptomatiques, et l'examen neurologique de ces patients reste limité, avec de nombreux facteurs confondants pouvant expliquer un retard de réveil, une confusion, une aphasie ou un déficit sensitivo-moteur. L'instabilité hémodynamique, nécessitant une poursuite des sédations et limitant quelques fois la possibilité de

réaliser une imagerie cérébrale, contribue aussi à ce biais de sélection. Les patients décédés avant la réalisation d'un examen neurologique ou d'une imagerie n'ont pas pu être diagnostiqués.

Concernant les diagnostics de complication cérébrale ischémique, certains patients avaient auparavant présenté un AVC ischémique, avant la prise en charge en réanimation. Si le suivi neurologique antérieur n'était pas réalisé dans notre centre, nous n'avons pas pu comparer les imageries cérébrales avant et après l'ECMO, et donc déterminer avec certitude la date de survenue de l'AVC et donc son lien avec l'ECMO.

Même si nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de lien de causalité avec les troubles de l'hémostase, la fonction plaquettaire n'a cependant pas été explorée dans notre étude, et nous ne pouvons exclure une dysfonction plaquettaire à l'origine de complications hémorragiques ou ischémiques. Les syndromes de von Willebrand acquis, qui sont des désordres de l'hémostase connus sous ECMO (34), n'ont pas non plus été systématiquement recherchés. De même, il est difficile de comparer les objectifs d'anticoagulation sous ECMO entre les différentes études du fait d'une variabilité des protocoles d'anticoagulation et de surveillance entre les centres (35, 36).

Enfin, notre étude n'a retrouvé que 34 évènements, ce qui limite les analyses statistiques afin d'évaluer les facteurs de risques. L'utilisation de l'ECMO est différente selon les centres en termes de prévalence, d'indications, du protocole d'implantation, d'anticoagulation et de surveillance, et il est difficile d'extrapoler les résultats de notre étude monocentrique à d'autres centres.

CONCLUSION

La survenue d'une complication neurologique sous ECMO est fréquente puisqu'elle touche près d'un quart des patients dans notre large série de patients traités par ECMO VA ou VV. Ces complications neurologiques sont majoritairement ischémiques et sont associées à une surmortalité. Plus que les désordres de l'hémostase, la gravité initiale du patient semble être en lien avec la survenue de ces complications cérébrales. Les facteurs de risque d'une complication cérébrale sont un support par ECMO VA, une hyperlactatémie initiale supérieure à 6 mmol/L et la présence d'une défaillance neurologique à la pose de l'ECMO. Du fait de certaines lésions cérébrales non diagnostiquées, on peut discuter la réalisation d'une imagerie cérébrale systématique chez ces patients sous ECMO afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIÉ

*Bonjour Monsieur
le 26/02/2018
O. FOURCADE.*


Pr FOURCADE Olivier
Anesthésiste Réanimateur - N° RPPS : 1000 290 33 17
Unité d'Anesthésie et de Réanimation Neurochirurgicale
Hôpital Pierre Paul Riquet - Place du Dr Baylac
TSA 400 11 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. 05 61 77 97 03 - Fax 05 61 77 21 70

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM et al, CESAR trial collaboration: 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 17;374(9698):1351-63.
2. Extracorporeal Life Support Organization, disponible en ligne <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
3. Werdan K, Gielen S, Ebel H, Hochman JS et al: Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *European Heart Journal*, Volume 35, Issue 3, 14 January 2014, Pages 156–167.
4. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr et al, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):e362-425.
5. Nakamura T, Ishida K, Taniguchi Y, Nakagawa T, Seguchi M, Wada H et al: Prognosis of patients with fulminant myocarditis managed by peripheral venoarterial extracorporeal membranous oxygenation support: a retrospective single-center study. *Journal of Intensive Care* (2015) 3:5.
6. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J et al : Assistance cardiorespiratoire par Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Réanimation* (2009) 18, 420—427.
7. Rozencwajg S, Pilcher D, Combes A, Schmidt M et al : Outcomes and survival prediction models for severe adult acute respiratory distress syndrome treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2016 Dec 5 ;20(1):392.
8. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R et al: Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009 Nov 4 ;302(17) :1888-95.
9. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P et al, SHOCK Investigators: Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006 Jun 7 ;295(21) :2511-5.
10. Gray BW, Haft JW, Hirsch JC, Annich GM, Hirschl RB, Bartlett RH et al: Extracorporeal life support: experience with 2,000 patients. *ASAIO J*. 2015 Jan-Feb ;61(1) :2-7.
11. Mazzeffi MA, Sanchez PG, Herr D, Krause E, Evans CF, Rector R et al: Outcomes of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory cardiac arrest in adult cardiac surgery patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Oct ;152(4) :1133-9.
12. Mehta A, Ibsen LM et al: Neurologic complications and neurodevelopmental outcome with extracorporeal life support. *World J Crit Care Med*. 2013 Nov 4 ;2(4) :40-7.
13. Rozencwajg S, Fraser J, Montero S, Combes A, Schmidt M et al: To be or not to be on ECMO: can survival prediction models solve the question? *Crit Care Resusc*. 2017 Oct ;19(Suppl 1):21-28.

14. Bartlett RH, Gattinoni L et al: Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anesthesiol* 2010 ;76 :534-40.
15. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al: Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004 ;240 :595-605; discussion 605-7.
16. Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, Di Mauro M, Barili F, Geskes G et al : Neurologic Injury in Adults Supported With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: Findings From the Extracorporeal Life Support Organization Database. *Crit Care Med.* 2017 Aug;45(8):1389-1397.
17. Fletcher Sandersjö A, Bartek J Jr, Thelin EP, Eriksson A, Elmi-Terander A, Broman M et al : Predictors of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation: an observational cohort study. *J Intensive Care.* 2017 May 22 ;5 :27.
18. Mateen FJ, Muralidharan R, Shinohara RT, Parisi JE, Scheers GJ, Wijidicks EF: Neurological Injury in Adults Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Arch Neurol.* 2011;68(12):1543-1549.
19. Luyt CE, Bréchet N, Demondion P, Jovanovic T, Hékimian G, Lebreton G et al : Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* (2016) 42(5):897–907.
20. Lorusso R, Barili F, Di Mauro M, Gelsomino S, Parise O, Rycus PT et al : In-Hospital Neurologic Complications in Adult Patients Undergoing Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Crit Care Med* 2016 Oct ;44(10).
21. Omar HR, Mirsaeidi M, Mangar D, Camporesi EM: Duration of ECMO is an independent predictor of intracranial hemorrhage occurring during ECMO support. *ASAIO J.* 2016 Sep-Oct ;62(5):634-6.
22. Nasr DM, Rabinstein AA: Neurologic complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Neurol* 2015 Oct;11(4):383-9.
23. Risnes I, Wagner K, Nome T, Sundet K, Jensen J, Hynas IA et al : Cerebral outcome in adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 2006 Apr;81(4):1401-6.
24. Williams B, Bernstein W: Review of venovenous extracorporeal membrane oxygenation and development of intracardiac thrombosis in adult cardiothoracic patients. *J Extra Corpor Technol* 2016 Dec;48(4):162-167.
25. Muehrcke DD, McCarthy PM, Stewart RW, Seshagiri S, Ogella DA, Foster RC et al : Complications of extracorporeal life support systems using heparin-bound surfaces. The risk of intracardiac clot formation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 Sept; 110(3):843-51.
26. Rastan AJ, Lachmann N, Walther T, Doll N, Gradistanac T, Gommert JF et al : Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Int J Artif Organs* 2006 Dec;29(12):1121-31.
27. Weber C, Deppe AC, Sabashnikov A, Slottosch I, Kuhn E, Eghbalzadeh K et al: Left ventricular thrombus formation in patients undergoing femoral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2017 Nov 1.

28. Maniwa N, Fujino M, Nakai M, Nishimura K, Miyamoto Y, Kataoka Y et al: Anticoagulation combined with antiplatelet therapy in patients with left ventricular thrombus after first acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018 Jan 14;39(3):201-208.
29. Wong JK, Smith TN, Pitcher HT, Hirose H, Cavarocchi NC et al : Cerebral and lower limb near-infrared spectroscopy in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs* 2012 Aug;36(8):659-67.
30. Lidegran MK, Mosskin M, Ringertz HG, Frenckner BP, Linden VB et al : Cranial CT for diagnosis of intracranial complications in adult and pediatric patients during ECMO: clinical benefits in diagnosis and treatment. *Acad Radiol* 2007 Jan;14(1):62-71.
31. Kavi T, Esch M, Rinsky B, Rosengart A, Lahiri S, Lyden PD et al : Transcranial Doppler changes in patients treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016 Dec;25(12):2882-2885.
32. Mateen FJ, Muralidharan R, Shinohara RT, Parisi JE, Schears GJ, Wijdicks E et al : Neurological injury in adults treated with Extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Neurol* 2011;68(12):1543-1549.
33. Liebeskind DS, Sanossian N, Sapo ML, Saver JL et al : Cerebral microbleeds after use of extracorporeal membrane oxygenation in children. *J Neuroimaging* 2013 January; 23(1):75-78.
34. Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, Nakamura L, Benk C, Trummer G et al : Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med* 2012 Jan;38(1):62-8.
35. Annich GM: Extracorporeal life support: the precarious balance of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (Suppl 1) S336-S42.
36. Protti A, L'Acqua C, Panigada M: The delicate balance between pro-(risk of thrombosis) and anti-(risk of bleeding) coagulation during extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Transl Med* 2016 Apr; 4(7):139.

ANNEXE 1 : PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE D'UNE ECMO VEINO-VEINEUSE

Protocole ECMO VV version 10/2014. Rapporteur C.Delmas. Chirurgie : L.Brouchet, B.Marcheix.

Réanimation : B.Riu, P.Cougot

A/ INDICATIONS :

Traitement d'un SDRA sévère réfractaire à une prise en charge classique associant ventilation mécanique protectrice (6-8ml/kg, objectif pH > 7.3 avec PP < 30 mmHg et SaO₂ < 88%), sédation, curarisation et tentative d'au moins une séance de décubitus ventral, +/- NO inhalé.

1. Rapport P/F :

- **L'ECMO doit être discutée** (mortalité estimée ≥ 50%) = si P/F < 80 depuis > 6 heures quelque soit la PEP [27]

- **L'ECMO est indiquée** (mortalité estimée ≥ 80%) = P/F < 50 depuis > 3 heures avec FiO₂ > 90% quelque soit la PEP [27]

2. PCO₂ :

- **Acidose respiratoire avec pH < 7,20 depuis > 6 heures** malgré ventilation protectrice classique [27]

3. Compliance altérée :

Pressions plateau élevées ≥ 35 mmHg malgré Vt réduit au minimal 4ml/kg, PEP réduite au minimum (5 cmH₂O) permettant un pH ≥ 7,15 [8]

B/ CONTRE-INDICATIONS [2, 3, 8, 10, 12, 27] :

- Insuffisance respiratoire sous oxygène préalable, ou défaillance respiratoire irréversible, ou dyspnée stade IV de la NYHA préalable excepté en pont à la transplantation
- Durée de ventilation mécanique préalable ≥ 7 jours avec PP ≥ 30 mmHg
- Hémorragie intracérébrale récente
- Contexte d'immunosuppression sévère avec PNN ≤ 400/mm³ [2, 3]
- Comorbidité sévère engageant le pronostic vital dans les 5 ans
- Défaillance multiviscérale (≥ 2 autres défaillances d'organe en dehors de la défaillance respiratoire), ou IGS II > 90 ou SOFA ≥ 15

Relatives [2, 3, 8] :

- Age ≥ 75 ans
- Impossibilité technique d'abord veineux et/ou artériel

C/ OBJECTIFS [2, 3, 8]:

1. **Canulation fémoro-jugulaire [15]**
 - Canule drainage dans la veine cave inférieure 24 à 30 Fr multiperforée (> 22Fr) [14]
 - Canule de retour 20 - 26Fr à la jonction oreillette - veine cave supérieureParfois canulation fémoro-fémorale ou encore jugulojugulaire sur canule Avalon® (patient avec morphotype adapté permettant la pose de cette canule de 13 à 31Fr)
 2. Débit : 3 à 6L/min
Débuter à un nombre de tours/min permettant d'atteindre un débit à 80% du débit théorique patient (débit cardiaque théorique estimé = 70ml x poids (kg) Ou 2,4 x Surface corporelle (Abaques de Dubois en annexes)).
 3. **Balayage pour pH > 7.30** et tendance normocapnie (40-50 mmHg)
Débuter à un balayage permettant un **rapport balayage/débit machine de 1/1.**
 4. **FiO2 ECMO = 1 pour une SatO2 > 85%** (obj 86 à 92%), et/ou PaO2 ≥ 50 mmHg. Adapter le débit de la pompe pour objectif de Sat avec FiO2 ECMO = 100%.
 5. Ventilation protectrice : mode **VPC pour P_{insp} < 25mmHg (même < 20mmHg), avec FiO2 < 50%, PEP 10 à 15** (au moins 10) selon courbes pression/volume et **FR basse (6 à 15) [7, 18]** ou VAC pour PP < 25 mmHg avec FR 8-10 et Vt = 3 à 4ml/kg/min et FiO2 < 60 [27]
 6. **Objectifs hématologiques et hémostase en l'absence de saignement :**
Hémoglobine ≥ 10g/dl; Plaquettes ≥ 50000/mm3
 7. **Objectifs hématologiques et hémostase en cas de saignement :**
Plaquettes ≥ 80000/mm3; Fibrinogène ≥ 2 g/dl; TP ≥ 50%
 8. Position des canules = **RT + ETT et/ou ETO systématique** après la pose des canules
 - Canule de drainage = VCI sous les veines hépatiques (5-10 cm en amont OD)
 - Canule de réinjection = entrée de l'OD en regard tricuspide**=> Objectif distance minimale de 15 à 20cm entre les deux canules.**
- Contrôle quotidien position des canules par ETT et/ou Rx thoracoabdominale**
9. **Anticoagulation**
 - a. Site : **Patient**
(Ne pas brancher sur le circuit d'ECMO ni sur le circuit de PRISMA)
 - b. HNF IVSE pour **ACT 160 - 200** (toutes les 2 heures) et antiXa toutes les 4 heures jusqu'à obtention d'**AntiXa en zone cible entre 0.2 et 0.3**. Puis se baser alors seulement sur les AntiXa dosés matin et soir (8h – 18h).

- c. Si Objectifs non atteints malgré fortes doses d'HNF (> 20UI/kg/h) => doser ATIII
Si ATIII <50% => transfusion de PFC ou ATIII recombinante
- d. Si hémorragie grave ou non contrôlée= possibilité de stopper toute anticoagulation pendant max 48-72h

10. Cas particuliers :

- a) ECMO V/V pour hypercapnie sans hypoxie associée (asthme aigu grave par exemple) :

Le débit de l'ECMO peut être abaissé à 20 - 30% du débit théorique du patient en jouant essentiellement sur le balayage jusqu'à 10 - 12L/min.

Il est conseillé de **ne pas décroître trop vite l'hypercapnie (max 20-25 mmHg/heure)** [2] : risque de détérioration de la barrière hémato-encéphalique [19].

E/ Surveillance paraclinique d'une ECMO veino-veineuse :

1. Bilan lors de la pose

- GDS et lactates artériels, GDS veineux
- BES, NG plaquettes
- Bilan hépatique (TGO, TGP, bili totale, GGT, facteurV)
- Bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène, antiXa)
- NtproBNP
- ECG
- RT
- ETT (et/ou ETO) systématique lors de la pose pour évaluation FEVG et VD**

2. Bilan entre H2 et H4

- GDS artériels + lactates, GDS veineux
- BES, NG plaquettes
- TP, TCA, antiXa, hémocron (sur le même prélèvement+++)

3. Bilans quotidiens de J1 à J10

• **Matin (6h) :**

- GDS artériels + lactates (GDS veineux préfiltre par perfusionniste)
- BES, NG plaquettes
- Bilan d'hémostase = TP, fibrinogène, antiXa, hémocron (sur le même prélèvement+++)

• **Soir (18h) :**

- GDS artériels
- AntiXa, Hémocron (sur le même prélèvement+++)

ANNEXE 2 : PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE D'UNE ECMO VEINO-ARTERIELLE

Protocole ECMO VA, CHU Toulouse version 06/2014. C.Delmas, B.Marcheix

1. Adapter initialement le nombre de tours/min pour atteindre le débit théorique patient (débit cardiaque théorique estimé = 70ml x poids (kg))
2. Balayage ECMO pour pH > 7.30 et normocapnie (40-50 mmHg)
Balayage initial permettant un rapport balayage/débit machine de 1/1.
3. FiO2 ECMO pour une SatO2 > 90-92%
PaO2 à mesurer en radial droit et saturation à surveiller sur la main droite
Une fois ce débit déterminé, la FiO2 et le balayage réglés après une première gazométrie, ne plus modifier les paramètres de la machine, les ajustements ne doivent concernés que le patient au cours des premières heures (volémie, drogues ...)
4. Support vasopresseur pour PAM ≥ 70 mmHg et SvO2 > 70%.
5. Support inotrope type Dobutamine 5 à 10 µg/kg/min IVSE, l'objectif est de maintenir une éjection ventriculaire de façon à éviter la survenue d'une surcharge pulmonaire.
6. Discuter la mise en place d'une CPIA (*étiologie ischémique, dysfonction VG majeure avec peu ou pas d'ouverture de la valve aortique*). Attention à la morbidité de ce geste (pouls fémoral non perçu et anticoagulation efficace).
7. Ventilation protectrice classique en VAC (pour PP < 30 mmHg, Vt 6-8 ml/kg);
FiO2 pour SatO2 ≥ 90%; PEP 5 à 8 cmH2O; FR à adapter aux objectifs.
8. Contrôle de la position des canules = RT + ETT et/ou ETO systématique à la pose

Attention : En cas d'implantation dans le cadre d'un arrêt cardiaque réfractaire discuter immédiatement la réalisation d'une CORONAROGRAPHIE EN URGENCE

9. Objectifs transfusionnels :

a. En l'absence de saignement:

Hb ≥ 8g/dl; Plaqs ≥ 50000/mm3

b. En cas de saignement:

Plaqs ≥ 80000/mm3; Fibrinogène ≥ 2 g/dl; TP ≥ 50%

10. Anticoagulation

a. **HNF IVSE pour ACT 160 – 200** /2 heures avec anti-Xa/4 heures jusqu'à obtention d'un anti-Xa en zone cible, puis relai par dosage d'antiXa deux fois par jour pour **objectif 0.2-0.4**

b. Si Objectifs non atteints malgré fortes doses d'HNF (> 20UI/kg/h) => doser ATIII. Si ATIII <50% => transfusion de PFC ou ATIII recombinante

b. Si hémorragie non chirurgicale sur ECMO à plein débit (suintement diffus vs saignement isolé du site de canulation) =

Stopper toute anticoagulation jusqu'à disparition du saignement

SURVEILLANCE PARACLINIQUE D'UNE ECMO VEINO-ARTERIELLE

1. Bilan lors de la pose

- BES, NFS, TGO, TGP, GGT, Bili totale
GDS veineux et lactates veineux
Troponine, Nt-proBNP
TP, Facteur V, TCA, antiXa, fibrinogène
GDS artériels, lactates artériels
- RT
- ECG
- ETT et/ou ETO

2. Bilan entre H2 et H4 de la pose

- BES
- GDS veineux et lactates veineux
- Troponine
- TP, NFS, Facteur V, TCA, antiXa, Hémocron (sur le même prélèvement+++)
- GDS artériels, lactates artériels

3. Bilan à J1

- ECG
- **Biologie matin et soir :**
 - AntiXa, Hemocron, TP, fibrinogène (sur le même prélèvement+++)
 - BES, NG-plaquettes, troponine
 - TGO, TGP, Bili totale, GGT
 - GDS artériels avec lactates artériels
 - GDS veineux

4. Bilan de J2 à J10 quotidiens :

o **Matin (6h):**

- ECG
- AntiXa, Hemocron, TP, fibrinogène (sur le même prélèvement+++)
- BES, NG-plaquettes, troponine
- GDS artériels
- GDS veineux

o **Soir (18h) :**

- GDS artériels
- AntiXa, Hémocron (sur le même prélèvement+++)

Predictors of neurologic complications in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation.

ABSTRACT:

Purpose: The use of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) is increasing. Brain complications may occur, resulting in increased morbidity and mortality. The objective of our study was to analyze the incidence of neurological complications while receiving ECMO, the risk factors, and to describe morbidity and mortality in a large cohort of patients in intensive care unit.

Methods: This was an observational, mono-centric, 34-months retrospective study in patients who received veno-venous (VV) or veno-arterial (VA) ECMO. Primary outcome was the occurrence of neurological complication until day 7 after ECMO.

Results: 145 patients were included in the analysis. Thirty-four patients (23,4%) had neurological complication. Among these, 23 (67,6%) died at D30. There were 13 ischemic sequelae (8,9%), 9 intracranial haemorrhages (6,2%), 8 hypoxo-ischemic encephalopathy (5,5%) and 4 brain deaths (2,8%). The median time before occurrence of a neurological complication was 6 days after the implementation of ECMO. Multivariate analysis revealed the presence of hyperlactatemia > 6 mmol/L before the ECMO implantation, the VA ECMO support, as well as a neurological deficit at the beginning of the management, as predictive factors of neurological complication.

Conclusion: The incidence of neurological complications under ECMO VV and VA is about 25% and ischemic sequelae are the most frequent. Initial severity of patients, as well as reperfusion injury increased risk of brain injury under ECMO.

ADMINISTRATIVE DISCIPLINE: Anesthesia and resuscitation

KEY WORDS: Extracorporeal membrane oxygenation, neurological injury, hypoxo-ischemic encephalopathy, intracranial haemorrhage, cerebral infarction

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Supervisor : Fanny BOUNES

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES SOUS ASSISTANCE DE TYPE EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION : DESCRIPTION, MORTALITE ET FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE

RESUME :

Introduction : Des complications cérébrales peuvent survenir suite à l'usage d'assistances de type ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation), entraînant une augmentation de la morbi-mortalité. L'objectif de notre étude était d'analyser l'incidence des complications neurologiques sous ECMO, les facteurs de risques, et de décrire la morbi-mortalité dans une cohorte de patients bénéficiant d'un support par ECMO.

Méthode : Etude observationnelle, mono-centrique, rétrospective sur 34 mois incluant des patients ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse (VV) ou veino-artérielle (VA). Le critère principal de jugement était la survenue d'une complication neurologique diagnostiquée jusqu'à 7 jours après le retrait de l'ECMO.

Résultats : L'analyse a inclus 145 patients, parmi lesquels 34 (23,4%) ont présenté une complication neurologique, avec une mortalité de 67,6%. On distinguait 13 lésions cérébrales ischémiques (8,9%), 9 hémorragies intra-crâniennes (6,2%), 8 encéphalopathies post-anoxiques (5,5%) et 4 morts encéphaliques (2,8%). Une lactatémie supérieure à 6 mmol/L, l'existence d'un déficit neurologique initial, ainsi que l'utilisation d'un support par ECMO VA étaient prédictifs de la survenue d'une complication neurologique.

Conclusion : L'incidence des complications cérébrales est de l'ordre 25% sous ECMO VV ou VA et les séquelles ischémiques sont les plus fréquentes. La gravité initiale du patient, ayant pour conséquence un bas débit cérébral et des phénomènes d'ischémie-reperfusion, majore le risque de survenue des complications cérébrales sous ECMO.

TITRE EN ANGLAIS: Predictors of neurological injury in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : ANESTHESIE REANIMATION

MOTS-CLÉS : Extracorporeal membrane oxygenation, complication cérébrale, coma post-anoxique, hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral ischémique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Fanny BOUNES