

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1585

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Bertrand COMBIS

Le 15 septembre 2023

DESCRIPTION ET FACTEURS DE RISQUE DES COMPLICATIONS
HÉMORRAGIQUES MAJEURES SOUS ECMO : ETUDE
ECMORRAGIE

Directrice de thèse : Dre BOUNES Fanny

JURY

Monsieur le Professeur FOURCADE Olivier	Président
Monsieur le Professeur MINVILLE Vincent	Assesseur
Madame la Docteure BOUNES Fanny	Assesseur
Monsieur le Docteur CONIL Jean-Marie	Assesseur
Monsieur le Professeur MARCHEIX Bertrand	Suppléant
Madame la Docteure RIBES Agnès	Invitée



**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical
Tableau du personnel hospitalo-universitaire de médecine
2022-2023**

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAUX Guy	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur CHAP Hugues	Professeur MARCHOU Bruno	
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	
Professeur LANG Thierry	Professeur PERRET Bertrand	
Professeur LAROCHE Michel	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LAUQUE Dominique	Professeur SERRE Guy	

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétiq
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. MALAUAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
Mme BURARIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie		

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
2ème classe

Professeurs Associés

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. BIREBENT Jordan
M. BOYER Pierre
Mme FREYENS Anne
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. LAPEBIE François-Xavier	Chirurgie vasculaire
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie biophysiques et morphologique
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	M. LEPAGE Benoit	Cardiologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LHERMUSIER Thibault	Bactériologie-virologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Biochimie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Nutrition
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MONTASTIER Emilie	Pharmacologie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Biologie du dév. Et de la reproduction
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Physiologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Médecine interne
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Biologie Cellulaire
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Physiologie
M. CURROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Immunologie
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Pédo-psychiatrie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	M. REVET Alexis	Hématologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Biochimie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SABOURDY Frédérique	Psychiatrie adultes/Addictologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SALLES Juliette	Bactériologie Virologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SAUNE Karine	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Immunologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TREINER Emmanuel	Physiologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	Mme VALLET Marion	Hématologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Biophysique et médecine nucléaire
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOULAA Bruno
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
M. GACHIES Hervé
Mme LATROUS Leila
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle

SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admis(e) 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.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

REMERCIEMENTS

Monsieur le professeur Olivier Fourcade, Président du jury.

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger ce travail. Soyez remercié pour votre encadrement au fil des ans. Merci du temps que vous accordez à vos internes pour les former avec pédagogie et passion à l'occasion des réunions en réanimation neurochirurgicale ou polyvalente. Recevez l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Vincent Minville, Membre du jury.

Je vous suis reconnaissant de me faire l'honneur de siéger au sein de mon jury de thèse et de juger ce travail. Je vous remercie également pour votre investissement à promouvoir le pôle, pour votre souci du bien-être de vos internes, pour vos conseils et votre pédagogie lors de ce semestre en orthopédie mais également tout au long de mon cursus. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

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

Je ne te serai jamais assez reconnaissant pour le temps que tu m'as accordé pour la réalisation de cette thèse mais aussi tout au long de mon internat en faisant preuve d'une bienveillance et d'une écoute sans faille. Je n'oublierai pas que c'est à tes cotés que j'ai fait mes premiers pas dans cette spécialité et je suis très heureux d'avoir la chance de clore mon internat en travaillant sur cette thèse avec toi. Ta rigueur, ton empathie et ton dévouement pour les patients, leurs familles et tes internes font de toi un médecin que j'admire beaucoup.

Monsieur le Docteur Jean-Marie Conil, Membre du jury.

Je vous remercie pour vos précieux conseils et pour votre expertise notamment pour les résultats statistiques de ce travail. Vous avez accepté de m'aider dans la réalisation de cette thèse dans une période où, je le sais, vous avez été très sollicité.

Monsieur le Professeur Bertrand Marcheix, Membre du jury.

Je suis honoré de votre présence dans mon jury. Même si je n'ai pas eu la chance de travailler à vos côtés, je souhaite vous assurer ma reconnaissance pour votre expertise et le temps que vous accordez à mon travail.

Madame le Docteur Agnès Ribes, Membre invitée.

Je vous remercie grandement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'est un honneur de pouvoir bénéficier de votre expertise sur le sujet et du temps que vous me consacrez.

À mon amour, ma femme Philippine

Je n'aurais jamais pu être où j'en suis sans toi. Je sais les sacrifices que tu as dû faire pour me permettre de faire ces études. Merci d'avoir mis ta vie entre parenthèse durant ces années, pour ce sourire unique qui m'a permis de ne jamais me sentir seul même lorsque tu étais à des milliers de kilomètres et pour ce caractère bien affirmé qui sait me remettre dans le droit chemin lorsque je m'égare.

Je t'admire pour ta volonté à rechercher sans relâche le bonheur des autres, quitte à parfois oublier le tien, ta capacité à fédérer, ta combativité et ta force dans les épreuves que l'on traverse. Par ton soutien indéfectible, tu es et tu seras toujours pour moi l'aube de jours meilleurs.

Même si ces quelques mots ne suffiront jamais à te témoigner ma reconnaissance, peut être te permettront-ils d'enfin réaliser l'extraordinaire femme que tu es et que tu as toujours été. Je t'aime.

A ma famille,

A mes parents, merci pour tous les sacrifices et nous avoir permis d'avoir cette enfance aussi heureuse. Merci de nous avoir inculqué l'importance de la famille. Merci de m'avoir permis de faire ces études, d'avoir mis vos vies entre parenthèse pendant un an, d'avoir écouté des heures de film avec un casque alors que je faisais des tours dans le salon et d'avoir supporté ma bonne humeur. Merci pour l'amour que vous m'avez apporté.

A notre fratrie, merci pour cette enfance inoubliable, vous êtes les témoins de mes premiers pas et vous veillez en permanence sur moi. Vous êtes des piliers qui me permettent d'avancer. Je sais que nous œuvrons chacun à notre manière pour toujours conserver notre lien indéfectible.

A Marie France, mon caractère jumeau. Nous sommes chanceux de t'avoir comme ainée, fédératrice toujours, autoritaire parfois, généreuse et à l'écoute. A jamais ton petit frère pour qui, encore récemment tu as fait des centaines de kilomètres sur une journée parce que tu avais senti que j'avais besoin de me confier.

A Jean Baptiste, mon grand frère, complice de mes premiers jours. Tu as rendu chaque jour plus amusant. Merci pour ces innombrables fous rires sans que nous n'ayons à dire un seul mot. Merci pour la place de plus en plus grande que tu prends dans ma vie et pour

A Aurélie, Laurent et petit Louis, mon filleul adoré, vous êtes un couple solaire, généreux, devenu une magnifique petite famille dont la présence n'a jamais fait défaut. Vous êtes ma famille. Merci de m'avoir donné ce rôle si important à mes yeux.

A mes oncles et tantes, Bernard, Anne-Marie, Pierre, François, Michel, Marie-Pierre, Daniel, cousins et cousines, qui chacun à leurs manières m'ont toujours montré l'importance de se réunir, tant dans les petits que dans les grands moments de la vie. Merci à vous pour votre présence sans faille depuis toujours.

Laurent et Carole : Merci de m'avoir accueilli depuis mes 19 ans, de votre gentillesse, votre générosité, les conseils confraternelles et les petits plats de Carole. Vous m'aidez toujours à traverser les épreuves de la vie. Je me sais très chanceux de rejoindre le clan Soucaze.

Hippolyte, mon petit frère, tu es le rayon de soleil de la famille Soucaze. Toujours la pour me faire rire, toujours la pour m'épauler. Je suis admiratif de la personne que tu deviens.

Ninon, j'ai de la chance d'avoir une belle sœur qui, en plus d'être une wedding planneuse à ses heures perdues, a surtout un vrai sens de la famille, une grande sensibilité et un grand cœur/caractère. Je suis heureux que ses derniers mois nous ai rapproché, merci pour ta générosité. J'espère que tu sais que tu peux compter sur moi.

A mes grands-parents, tout particulièrement Geneviève, je sais que tu es avec moi dans ce moment important de ma vie. Tu me pousses à être tous les jours meilleurs pour essayer de te rendre fière

A mes amis :

A mon enfance, Fakih, Jean Eudes, Romain, Hely, Pierre, Giovanni, Jean baptiste et Vincent, mes amis de toujours, vous m'avez appris le sens de l'amitié, malgré la distance et les retrouvailles tous ensemble trop peu nombreuses, la sincérité de nos amitiés et de notre enfance partagée rends nos relations immuables.

A Fakih pour ta fidélité, à Jean-Eudes pour ton écoute et tes conseils, à Romain, à Vincent mon plus vieil ami, à Giovanni pour tes valeurs et le fait que tu sois toujours là, à Bala pour ta générosité, à Hély pour ton courage qui m'impressionnera toujours, à Jean Baptiste pour la force de notre amitié qui malgré la distance te fais faire un aller retour pour mon mariage. Vous êtes ma seconde famille, mes repères, vous savez qui je suis et me le rappeler quand je m'égare. Libéré de cette thèse vous serez ma priorité. Merci pour tout.

A Nicolas, Guillaume, Thibaut, Charles, Arnaud, aux folles soirées de la Peyralbié, aux innombrable discussions en terrasse, aux promesses de toujours faire des bringues dans 50 ans.... Vous partagez mon quotidien, les moments de joies comme les moments de doutes. Merci pour votre amitié, vos blagues claqués, vos rires, votre soutien indéfectible.

Clotilde, à ma Totie, mon amie de toujours. Merci pour ton amitié sans faille, pour ton humour, à nos fous rires passés et ceux à venir, ta générosité, ton écoute, ta présence, merci de m'épauler dans les difficultés et te réjouir de mes réussites.

Anna, Anou, merci pour ton amitié, pour ta folie, et pour m'avoir très tôt donné le mode d'emploi de Philippine, pouvoir te compter comme une amie à part entière, et avoir maintenu celle-ci même à des milliers de kilomètres.

Hely, je suis admiratif de ta force, de ta capacité à toujours être là pour les autres quitte à t'oublier. Merci pour ton tes petites attentions et pour le fait de me laisser le dernier macaron parce que je suis docteur.

Lola, merci pour ton rire inimitable, pour ta maladresse légendaire qui nous laisse de savoureuses anecdotes et pour ton oreille attentive.

Aux poissonniers, à Marie, Lulu, Augusgus, Richard, Audina, Galla, Arthur C, Mathias, Teresa, Lola, Paul, Louis, Dimitri, Vincent, Marie S, Adèle, Romain, Arthur M, Pierre, Anais, Martin et Alix. Merci à cette belle bande de copains, à ce groupe indivisible qui a toujours su se tenir par les coudes, à nos voyages inoubliables, à nos vacances poissonnières passées et futures que nous veillerons toutes et tous à maintenir. Merci pour votre amitié constante, qui m'a permis de traverser ces années d'études en ne me sentant jamais eseuulé, un merci tout particulier à Vincent, frère de sous kohl, soutien dans l'adversité, seul être réussissant à me faire sortir de ma grotte pour travailler une fois par semaine à l'aide de festins tous plus incroyables les uns que les autres.

Je suis fier d'être un membre de cette belle famille, qu'il me tarde de voir s'agrandir et rejointe bientôt d'un petit poisson Clément garbal, qui je le sais, portera mon prénom.

Paul grotto, mon futur associé, les journées au bloc passées avec toi se suivent et ne se ressemblent pas, grâce à ta bonne humeur, ta joie communicative et ton grand cœur.

Aimé de tous et surtout de toutes, je mesure la chance de travailler aux côtés d'une personne consciencieuse et impliquée. Je nous souhaite nos projets de réussite à deux.

Etienne, merci de m'avoir sensibilisé à l'anesthésie albigeoise et à sa campagne toscane riche de permaculture et à tes valeurs humanistes. Je te serai toujours reconnaissant de m'avoir enseigné l'anesthésie et l'humour caustique. Je retiens de notre aventure ta bienveillance, ta patience, ton expertise, ta rigueur, ton implication et tes bonnes adresses comme l'Amapola.

Pierre Goudy, mon premier co-interne chauve mais avant tout la première personne à m'avoir tendu la main, à peine sorti des ECN sur cette terrasse du Delirium. Je ne saurai jamais assez exprimer ma gratitude pour ce que tu as fait pour moi. La netteté de ton crâne n'a d'égale que ta gentillesse et ta générosité et ton souci des autres, qu'ils soient tes patients, tes amis, ou tes petits internes imberbes et terrorisés. Tu as toujours su trouver les mots juste pour me rassurer, ne te privant pas au passage d'une taquinerie annihilant tout bénéfice de la discussion. Il me tarde de subir ton autorité tyrannique.

A la réanimation Ranguel avec qui j'ai fait mes premiers pas d'interne, merci pour votre patience, votre rigueur, votre encadrement et votre écoute.

A l'anesthésie Albigeoise, merci pour votre accueil, votre bienveillance à l'égard de tous les internes que vous formez. Je n'aurais pas rêvé meilleur endroit pour commencer l'anesthésie.

A la réanimation d'Albi, merci de m'avoir fait grandir en tant que médecin par nos nombreuses discussions sur l'éthique du soin. Merci à cette équipe paramédicale qui me faisait me sentir comme à la maison quand j'étais parmi vous. Le soin que vous apportez aux patients et à leurs familles m'ont toujours rendu admiratif.

A la réanimation neurochirurgicale, merci pour votre pédagogie, votre écoute, vos nombreux conseils pour nous aider à appréhender les difficiles questions éthiques. Merci pour votre écoute et d'être toujours attentif au bien être de vos internes. Vous êtes une équipe soudée avec un grand sens de l'humour permettant d'affronter des situations difficiles.

A l'anesthésie thoracique, merci pour votre encadrement durant ce semestre, d'avoir partagé votre expertise avec passion me permettant d'appréhender la complexité de l'anesthésie thoracique.

A la pédiatrie-maternité, merci pour votre implication dans notre formation, de votre bienveillance, pour ces petits déjeuner réconfort en lendemain d'une garde blanche à la maternité.

A la réanimation Purpan, merci aux chefs qui nous ont encadré durant ce semestre. A Edith pour ton implication dans nos formations, ton franc parlé qui nous pousse à toujours nous améliorer et pour ce drain qui était définitivement dans une scissure. A Sihem pour ces fous rires, ces imitations pas ouf, ces promesses de me briser les genoux, et ce marathon de la dignité de 35 mètres rue pharaon. A Benjamin, sache que ton investissement auprès des internes est incroyable, malgré le peu d'égard que tu as eu vis-à-vis de mon physique pendant ce semestre, je t'admire beaucoup. A Béatrice pour ta gentillesse et ta bienveillance, à Guillaume pour la confiance que tu m'as accordé, pour ta bonté de toujours vouloir t'asseoir par terre quand il y a assez de chaise. A Amazigh pour ces phrases incroyables que je m'empressais de raconter au copains le soir. Au professeur Stein Silva pour votre passion de la médecine que vous transmettez si bien à vos internes. A William et Charles vous forcez le respect aussi bien à l'hôpital qu'à 4h du matin au Saint Gé.

Aux cointernes, véritable famille durant ces 6 mois, on est vraiment un super groupe, je suis très heureux d'avoir eu la chance travailler avec vous. Merci pour ces verres passés en choisissant quand j'étais de garde « sans faire exprès », hâte d'en partager d'autre avec vous.

A l'anesthésie Orthopédique, merci pour votre encadrement, les magnifiques schémas et la pédagogie de Bernard, les topos en salle de Fabrice pour que je puisse y assister, la rigueur et l'expertise de Jean Philippe, l'implication et la bonne humeur de Remi, la gentillesse et la patience d'Anne, les précieux conseils de Ioan.

A la promo 2019, nous avons parcouru du chemin depuis ce bootcamp, parsemer de cours du GREPAR, de SYMPO, mais aussi de bière post GREPAR. Hâte de poursuivre l'aventure à vos côtés.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	12
ABSTRACT	13
INTRODUCTION	14
MATERIEL ET METHODE	15
Schéma de l'étude.....	15
Population d'étude	15
Définition de la complication hémorragique	15
Recueil de données :	15
Description du circuit d'ECMO et protocole de prise en charge.....	17
Description de la méthodologie statistique.....	17
RÉSULTATS.....	19
Description de la population.....	19
Complications hémorragiques	21
Facteurs prédictifs de complications hémorragiques.....	24
DISCUSSION	26
CONCLUSION.....	30
REFERENCES.....	31

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP	Anti agrégant plaquettaire
ACT	Activated clotting time
APTT.	Activated partial thromboplastin clotting time
DV	Décubitus ventral
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EER	Épuration extra rénale
ELSO	Extracorporeal life support organization
HNF	Héparine non fractionnée
ICU	Intensive care unit
IGS.	Index de gravité simplifié
IMC	Indice de masse corporelle
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
rTCA	Ratio du temps de céphaline activée
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
TCA	Temps de céphaline activée
TP	Taux de prothrombine
VA	Veino-artérielle
VV	Veino- veineuse

ABSTRACT

Introduction : L'utilisation d'une assistance de type ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) est associée à la survenue de complications hémorragiques responsables d'une augmentation de la morbi-mortalité. L'objectif de l'étude ECMORRAGIE était d'analyser l'incidence des complications hémorragiques majeures sous ECMO, les facteurs de risque ainsi que leurs conséquences dans une cohorte de patients ayant bénéficié d'un support par ECMO.

Méthode : Etude observationnelle, monocentrique (réanimation Ranguel), rétrospective, conduite sur 9 ans incluant des patients ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse (VV) ou veino-artérielle (VA). Le critère de jugement principal était la survenue d'une complication hémorragique majeure (selon la définition de l'ELSO) lors de l'assistance sous ECMO.

Résultats : 399 patients ont été inclus dans l'étude ECMORRAGIE, parmi lesquels, 119 patients ont présenté une complication hémorragique (29,6%) concernant principalement les sites de canulation, avec une mortalité de 43,2%. Un score de gravité plus important, l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons étaient prédictifs de la survenue d'une complication hémorragique majeure.

Conclusion : La survenue d'une complication hémorragique majeure sous ECMO VV-VA dans cette étude est de 29,6%. La gravité initiale du patient ainsi que l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) majorent le risque de survenue d'une complication hémorragique.

INTRODUCTION

Les techniques de circulation extracorporelle permettent une suppléance des fonctions respiratoires et/ou cardiaques en soins critiques lorsque les techniques de réanimation conventionnelles sont dépassées (1,2).

On emploie principalement 2 types d'ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) en réanimation. L'ECMO veino-veineuse est composée de deux canules veineuses, d'une pompe, d'un réchauffeur et d'une membrane d'oxygénation tandis que l'ECMO veino-artérielle se différencie par une canule de sortie localisée au niveau artériel. Pour prévenir l'activation plaquettaire et celle de la coagulation induite par l'interaction entre le circuit et le sang conduisant à une thrombose du circuit extracorporel, une anticoagulation curative est nécessaire. L'utilisation de cette technique est grevée d'une morbidité importante en lien avec des complications hémorragiques (30 à 60% des patients selon les études) (3-8) et thrombotiques. Les complications hémorragiques, bien que moins fréquentes (8) que les complications thrombotiques, sont associées à une plus forte mortalité (7). Les sites de saignements les plus fréquemment observés sont représentés par les saignements en regard des canules (15%), des zones chirurgicales (9,6%) et gastro-intestinales (8,2%). Les saignements intracrâniens, bien que moins fréquents (4,5%), sont associés à une forte mortalité intra-hospitalière (8).

L'*extracorporeal life support organization* (ELSO) a publié des guidelines (9) afin d'harmoniser les pratiques et notamment la gestion de l'anticoagulation dans le but de réduire la survenue de ces complications hémorragiques et thrombotiques. De plus, les progrès des biomatériaux utilisés ainsi que l'amélioration des techniques de canulation ont permis de réduire les saignements(10).

Des études se sont attachées à identifier des facteurs de risques associés à ces complications hémorragiques et à identifier les mécanismes physiopathologiques en cause (changement de circuit (11-13)). Les complications hémorragiques semblent résulter de l'interaction entre le biomatériau et le sang, ce dernier également confronté à un shear stress non physiologique. L'ensemble de ces phénomènes survient dans un contexte d'inflammation et de coagulopathie propres aux patients de réanimation.

L'objectif de cette étude était de caractériser la survenue d'événements hémorragiques majeurs des patients pris en charge en réanimation pour une assistance circulatoire afin d'en identifier les facteurs de risque, de caractériser leur gravité et leurs conséquences.

MATERIEL ET METHODE

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique de la réanimation polyvalente du CHU de Ranguéil conduite pendant près 9 ans, de janvier 2014 à février 2022.

Population d'étude

Tous les patients de plus de 16 ans ayant été hospitalisés entre janvier 2014 et février 2022 en réanimation polyvalente de l'hôpital Ranguéil et ayant nécessité une assistance par ECMO veino-veineuse ou veino-artérielle étaient inclus.

Etaient exclus de l'étude les patients décédés dans les premières 48h après implantation de l'assistance ainsi que les patients ayant eu une assistance extra-corporelle post-cardiotomie.

Définition de la complication hémorragique

Selon *l'ELSO*, une **complication hémorragique majeure** se définit par la **survenue d'un saignement avec perte d'au moins 2g/dL d'hémoglobine en 24h et/ou la transfusion de deux culots globulaires par 24h et/ou une localisation rétropéritonéale, péritonéale, pulmonaire, du système nerveux central et/ou la nécessité d'une intervention chirurgicale** (chirurgie, radiologie interventionnelle, gastro-entérologie interventionnelle).

Recueil de données :

Les données issues du séjour en réanimation ont été recueillies grâce au logiciel ICCA ® permettant un enregistrement pluriquotidien de l'ensemble des paramètres du patient, enregistrés soit automatiquement, soit par l'équipe infirmière tout au long de la surveillance. Les données biologiques étaient collectées via le logiciel ORBIS ®. Voici les données relevées dans le cadre de l'étude *ECMORRAGIE*.

- Les données démographiques et anthropométriques comprenaient le sexe, l'âge, la taille, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC).
- Les données cliniques comprenaient l'indication de l'ECMO, les indices de gravité (IGSII et SOFA), antécédents médicaux (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, arythmie, immunodépression...) les traitements antérieurs (anti-agrégation plaquettaire, anticoagulation curative), la présence de vasopresseurs, la présence d'un arrêt cardio-respiratoire pré-hospitalier.

- Les données relatives à l'ECMO (veino-veineuse ou veino-artérielle, site de canulation, indications, durée de l'ECMO, changement de circuit (nb), débit maximum).
- Les données biologiques comprenaient l'hémostase (plaquettes, TP, rTCA, fibrinogène, facteur V), la créatininémie, la biochimie ainsi que la numération sanguine du patient à la pose de l'ECMO.
- Les données relatives aux complications hémorragiques (délai de survenue, transfusion, localisation, indication à un geste chirurgical ou radio-interventionnel, biologie).
- Les données relatives à la gestion de l'anticoagulation lors de l'ECMO (Nombre de pause, surdosage ou sous dosage, Anti-Xa).
- Nombre total de culots globulaires, plasma frais congelés, plaquettes, fibrinogène, durant le séjour en réanimation.
- Caractéristiques de l'épisode hémorragique : site, nécessité d'un geste chirurgical ou radio-interventionnel, transfusion, et biologie lors de l'épisode.

Selon la loi française sur l'éthique et la réglementation (code de la Santé Publique), les études rétrospectives basées sur l'exploitation de données de soins habituels de doivent pas être soumises à un comité de protection personnes (CPP) mais elles doivent être déclarées ou couvertes par la méthodologie de référence de la Commission nationale de l'informatiques et des libertés (CNIL), faisant l'objet d'un engagement du CHU de Toulouse. Elle a été inscrite au registre des études rétrospectives du CHU de Toulouse et enregistrée sous le numéro RnIPH 2023-03, numéro CNIL 2206723 v0.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survenue d'une **complication hémorragique majeure durant toute la période de support par ECMO.**

Critères de jugement secondaire (CJS)

Les CJS étaient :

- les conséquences de la survenue d'une complication hémorragique en termes de morbidité, durée d'hospitalisation, durée de ventilation mécanique et épuration extra-rénale ;
- l'identification des facteurs prédictifs de la survenue d'une complication hémorragique ;
- l'étude du rôle des plaquettes dans la survenue des complications hémorragiques par l'analyse de la cinétique du compte plaquettaire durant l'assistance par ECMO.

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 cardiaque réfractaire. L'implantation de l'ECMO est réalisée chirurgicalement par la technique de Seldinger modifiée au bloc opératoire ou en chambre de réanimation (au CHU ou en CHG par l'UMAC (Unité Mobile d'Assistance Circulatoire). 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 atrioseptostomie ou une décharge chirurgicale ventriculaire apicale étaient réalisées ou une Impella pouvait être mise en place.

Lors de l'implantation, l'anticoagulation était réalisée par un bolus d'héparine non fractionnée (HNF) (50UI/Kg intraveineux 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 0,4, pour les ECMO VV et entre 0,3 et 0,6 pour les ECMO VA. Il était admis un seuil transfusionnel de 8,0 g/dL d'hémoglobine (ECMO VA) ou 10g/dL (ECMO VV), et de 50 G/L pour les plaquettes en l'absence de saignement. En cas de saignement significatif cliniquement, l'anticoagulation était arrêtée jusqu'au contrôle du saignement mécanique, chirurgical ou interventionnel (radio, gastro)

Description de la méthodologie statistique

L'analyse descriptive de l'échantillon a été réalisée après vérification de la distribution des valeurs par un test de Kolmogorov Smirnov. Les résultats sont exprimés en médiane et interquartiles [IQR] pour les variables quantitatives et en nombre et pourcentage (n, %) pour les variables qualitatives.

Les patients ont été répartis en deux groupes : « Pas d'hémorragie » vs « Complications hémorragiques ». Ces deux groupes ont été comparés, étant donnée la distribution non Gaussienne de la plupart des variables et l'hétérogénéité numérique des groupes, le plus souvent par un test non paramétrique (Mann-Whitney) et par un test de Chi 2 ou un test exact de Fischer pour les variables nominales.

Pour l'analyse de l'évolution des paramètres mesurés au cours de plusieurs périodes, en particulier les plaquettes, nous comparé leurs niveaux à l'aide d'un test de Friedman (avec correction de Bonferroni).

Dans une dernière **étape d'analyse multivariée**, pour répondre à l'objectif principal de l'étude à savoir l'analyse des facteurs de risque associés aux complications hémorragiques, les paramètres

statistiquement significatifs ($p < 0,05$) puis ceux avec un $p < 0,2$ ont été testés tout d'abord dans un modèle de régression logistique. Parmi les modèles testés a été choisis celui pour lequel les données observées étaient les mieux ajustées en fonction de 3 critères : le test d'adéquation d'Hosmer et Lemeshow (*goodness of fit*), le pourcentage de prédiction et l'AUC du modèle.

Pour mieux identifier la répartition des individus de l'échantillon de population, **un partitionnement de cette population** a été représenté à l'aide d'un arbre de segmentation. Cette technique avait pour finalité la description des moyens de répartition de la population en groupes homogènes en fonction du critère de jugement principal (Complication hémorragique) et des variables au préalable sélectionnées pour l'analyse multidimensionnelle. Pour la construction de cet arbre nous avons utilisé la méthode CART (Classification and Regression Trees). Le modèle a été validé par partition d'échantillons : « échantillon d'apprentissage » sur 35% des patients puis « échantillon test » sur les patients restants. Les variables sélectionnées au cours de ces 2 étapes ont ensuite été intégrées et testées sur l'échantillon global.

L'étude a été réalisée sur le logiciel MedCalc® statistical software version 20 pour les analyses descriptives et sur logiciel IBM® SPSS Statistics Version 24 (Chicago, IL) pour la réalisation des analyses multidimensionnelles. Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

RÉSULTATS

Description de la population

Durant la période de recueil, 531 patients ont reçu un support par ECMO au sein du service de réanimation polyvalente de l'hôpital Rangueil. Parmi eux, 132 patients ont été exclus (Figure 1).

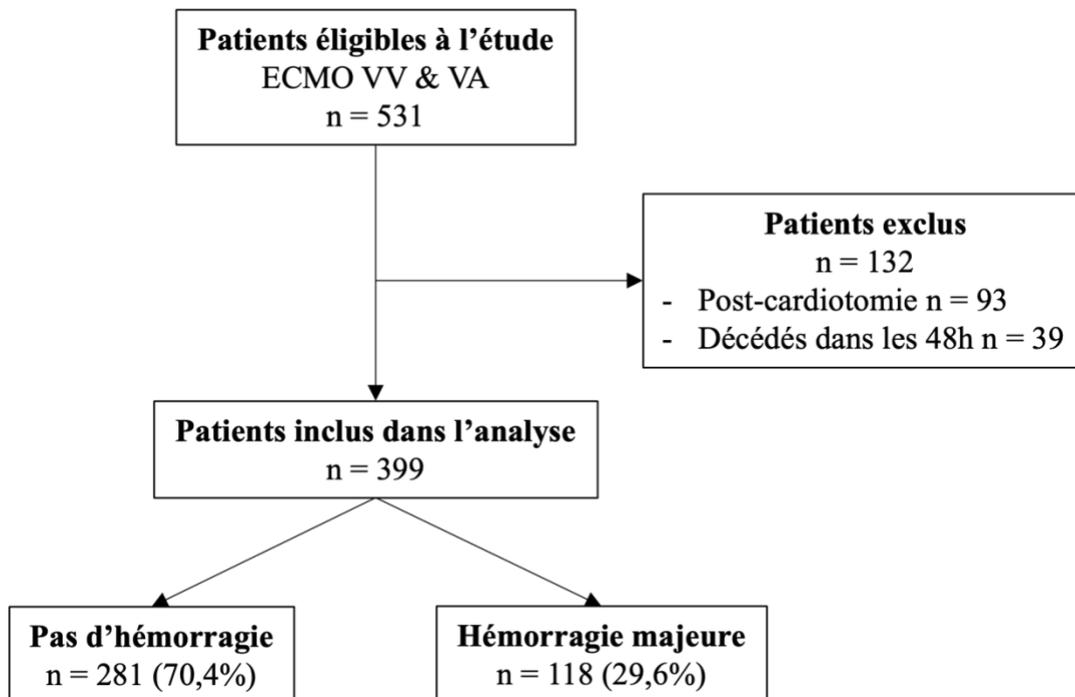


Figure 1 : Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude

Au total 399 patients ont été inclus dans l'étude. Leurs caractéristiques ainsi que celles du séjour en réanimation sont détaillées dans le tableau 1. Parmi eux, cent dix-neuf patients (29,6%) ont présenté une complication hémorragique majeure.

Les deux populations étaient comparables en termes d'antécédents, de traitements au long cours, de survenue d'arrêt cardiaque, et d'indications de pose d'ECMO. Les patients ayant présenté une complication hémorragique majeure étaient plus graves (IGS II médian 68 [57 à 75] contre 62 [47 to 72], $p=0,008$). Les patients sous ECMO VA présentaient davantage de complications hémorragiques. La mortalité était similaire que les patients aient présenté ou non une hémorragie majeure.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population selon la présence ou non d'une hémorragie

	Tous patients n=399	Pas d'Hémorragie n= 281 (70,4%)	Complications Hémorragiques n=118 (29,6%)	p
Âge (années)	56 [44 - 62]	55 [44 - 62]	56 [46 - 62]	0,9049
Sexe (Femme/homme)	107 (26,8%)/292 (73,2%)	76 (27%)/205 (73%)	31 (26,3%)/87 (73,7%)	0,8734
Post Partum (< 1 mois)	11 (2,8%)	9 (3,2%)	2/117 (1,7%)	0,4083
IMC >30 kg/m ²	123 (30,9%)	95 (33,9)	28 (23,7%)	0,0446*
IGS II	64 [50 - 73]	62 [47 - 72]	68 [57 - 75]	0,00085*
SOFA	12 [9 - 14]	11 [9 - 14]	12 [10 - 14]	0,00504*
COVID	66 (16,5%)	57 (20,3%)	9 (7,6%)	0,0019*
Antécédents				
-Maladie thrombo-embolique	15 (3,8%)	11 (3,9%)	4 (3,4%)	0,7969
-Insuffisance rénale chronique	14 (3,5%)	11 (3,9%)	3 (2,5%)	0,4935
-Cirrhose	6 (1,5%)	4 (1,4%)	2 (1,7%)	0,8423
-Diabète	63 (15,8%)	40 (14,3%)	23 (19,5%)	0,1944
- Fibrillation atriale	35 (8,8%)	28 (10%)	7 (5,9%)	0,1912
-Accident vasculaire cérébral	16 (4%)	12 (4,3%)	4 (3,4%)	0,6781
-Cardiopathie	98 (24,6%)	69 (24,6%)	29 (24,6%)	0,9888
-AAP	n=394	n=277	n=117	
• 0	312 (79,2%)	221 (79,8%)	91 (77,8%)	
• 1	58 (14,7%)	41 (14,8%)	17 (14,5%)	0,6886
• 2	24 (6,1%)	15 (5,4%)	9 (7,7%)	
Anticoag pré ECMO	78/394 (19,8%)	56/277 (20,2%)	22/117 (18,8%)	0,7480
Suppléances en réanimation				
Trachéotomie	46 (11,5%)	31 (11%)	15 (12,7%)	0,6320
SDRA (n, %)	179 (44,9%)	128 (45,6%)	51 (43,2%)	0,6696
EER (n, %)	117 (29,3%)	73 (26%)	44 (37,3%)	0,0237*
Durée EER (j)	6 [2 - 11]	6 [3 - 11]	5 [2 - 12]	0,71767
Durée ECMO (j)	7,4 [4 - 13]	7,3 [3,9 - 13,1]	7,4 [4 - 13,7]	0,68497
Durée de VM (j)	14 [8 - 28]	14 [8 - 28]	15 [9 - 27]	0,78234
NO (n, %)	28 (7%)	18 (6,4%)	10 (8,4%)	0,4609
DV (n, %)	81 (20,3%)	61 (21,7%)	20 (16,9%)	0,2814
Durée séjour réanimation (j)	16 [10 - 31]	16 [10 - 32]	16 [9 - 30]	0,97798
Durée séjour hospit (j)	26 [14 - 49]	25 [14 - 46]	28 [12 - 52]	0,76425
Décès réanimation (n, %)	154 (38,6%)	103 (36,6%)	51 (43,2%)	0,2195
Décès CHU (n, %)	170/395 (43%)	114/277 (41,2%)	56/118 (47,5%)	0,2475
Type ECMO				
-VV (n, %)	166 (41,6%)	126 (44,8%)	40 (33,9%)	0,0433*
-VA (n, %)	233 (58,4%)	155 (55,2%)	78 (66,1%)	
Site de canulation	n=397	n=280	n=117	
-Fémoro-fémoral (n, %)	215 (54,2%)	144 (51,4%)	71 (60,7%)	0,3239
-Fémoro-jugulaire (n, %)	158 (39,8%)	119 (42,5%)	39 (33,3%)	
-Fémoro-axillaire (n, %)	23 (5,8%)	16 (5,7%)	7 (6%)	

AAP : anti agrégant plaquettaire, EER : épuration extra-rénale, CGR : culot globulaire, SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, ECMO : extracorporel membrane oxygenation, VA : veino-artérielle, VV : veino-veineuse, - DV : Decubitus Ventral, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; IGS II : Indice de Gravité Simplifié. Les résultats sont exprimés en nombre et pourcentage ou en médiane et quartile. p < 0,05 significatif

Complications hémorragiques

Les différences concernant les caractéristiques cliniques et biologiques à la pose de l'ECMO ainsi les données transfusionnelles sous ECMO selon l'existence ou non d'une complication hémorragique majeure sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristique clinico-biologiques sous ECMO selon la présence ou non d'une complication hémorragique majeure

	Tous patients n=399	Pas d'Hémorragie n= 281	Complications Hémorragiques n=118	p
A la pose de l'ECMO				
Température (n=252) (°C)	36,9 [36 - 37]	37 [36 - 37]	36,8 [35,6 - 37]	0,03696*
Catécholamines				
-Adrénaline (n, %)	113 (28,3%)	72 (25,6%)	41 (34,7%)	0,0653
-Dobutamine (n, %)	126 (31,6%)	90 (32%)	36 (30,5%)	0,7659
-Noradrénaline (n, %)	328 (82,2%)	231 (82,2%)	97 (82,2%)	0,9994
Défaillance hépatique à l'admission (n, %)	92 (24,1%)	59 (22,2%)	33 (28,7%)	0,1731
Créatininémie (µmol/L)	105 [71, - 150]	103 [67 - 148]	108 [79 - 155]	0,23062
Coagulopathie à la pose (n, %)	199/377 (52,8%)	132/265 (49,8%)	67/112 (59,8%)	0,0756
rTCA à la pose (n=339)	1,3 [1,04 - 2,08]	1,29 [1,04 - 1,93]	1,27 [1,04 - 2,43]	0,33503
rTQ à la pose (n= 356)	1,3 [1,14 - 1,52]	1,27 [1,15 - 1,53]	1,25 [1,12 - 1,47]	0,47241
Fibrinogène à la pose (n=311)	4,2 [2,7 - 6,3]	4,5 [3,2 - 6,3]	3,5 [2 - 5,8]	0,00373*
pH pré-ECMO (n=293)	7,32 [7,18 - 7,42]	7,33 [7,2 - 7,42]	7,29 [7,15 - 7,42]	0,27197
Lactates pré ECMO (n=260)	3,5 [1,5 - 8]	3,45 [1,4 - 6,8]	3,65 [1,95 - 9,7]	0,07375
Hb à la pose de l'ECMO (n=391) (g/dL)	11 [9,8 to 13,4]	11,2 [9,8 to 13,4]	10,8 [9,2 to 13,4]	0,35707
pH post-ECMO (n=380)	7,38 [7,27 to 7,47]	7,38 [7,28 to 7,47]	7,37 [7,27 to 7,46]	0,54818
Lactate post-ECMO (n=370) (mmol/L)	2,8 [1,6 to 5,9]	2,6 [1,6 to 5,2]	3,3 [1,85 to 7,2]	0,03594*
Pendant le support par ECMO				
Corticoïdes FORTES DOSES (n, %)	134 (33,6%)	92 (32,7%)	42 (35,6%)	0,5823
IPP (n, %)	261 (65,4%)	173 (61,6%)	88 (74,6%)	0,0128*
Anticoagulation sous ECMO : Durée (j)	7 [4 - 12]	7 [4 - 12]	6 [4 - 12]	0,30251
Durée de sous dosages en anticoagulant (j)	3 [1 - 5]	2 [1 - 5]	3 [2 - 7]	0,002206*
Nb d'épisodes de surdosages en anticoag	1 [0 - 2]	1 [0 - 2]	1 [0 - 2]	0,48831
Nb de pauses d'anticoagulation	0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	1[0 - 1]	< 0,000001
Transfusion sous ECMO				
Nb CGR n=372	7 [4 - 13]	6 [3 - 11]	11 [7 - 19]	< 0,000001*
Nb PFC n=121	3 [3 - 8]	3 [2 - 5]	6 [3 - 12]	0,000132*
Nb CP n=173	9 [6 - 16]	9 [7 - 16]	9 [6 - 19]	0,86267
Nb de g de fibrinogène n=48	3 [1 - 7,5]	2 [1 - 7]	3 [1 - 8]	0,51133
Nadir Hb n= 393	7,4 [6,8 - 8]	7,5 [6,9 - 8,3]	7,1 [6,4 - 7,6]	< 0,000001*
Nadir Plaquettes n= 393	65 [41 - 96]	68 [45 - 101]	51 [34 - 82]	0,00041*
Nadir Fibrinogène n= 392	2,6 [1,7 - 3,6]	2,9 [1,9 - 3,8]	1,8 [1,5 - 2,9]	< 0,000001*
Nadir TP n= 392	51 [37 - 64]	53 [38 - 67]	47 [33 - 58]	0,00263*
Nadir ratio TQ n= 382	1,23 [1,08 - 1,5]	1,22 [1,09 - 1,49]	1,27 [1,07 - 1,54]	0,35041

CGR : culot globulaire, PFC : Plasma frais congelé, CP : concentré plaquettaire, IPP : Inhibiteur pompe à protons, TP : Taux de prothrombine, TQ : temps de quick, TCA : Temps de céphaline activée, ECMO : extracorporel membrane oxygenation.. Les résultats sont exprimés en nombre et pourcentage ou en médiane et quartile. p < 0,05 significatif

Il n'existait pas de différence significative à la pose entre les deux groupes concernant les caractéristiques gazométriques (pH, PaCO₂, PaO₂, Base Excess), la présence d'une défaillance hépatique ou rénale, les paramètres d'hémostase, la présence d'une coagulopathie ou la nécessité d'un support vasopresseur. On constate chez les patients ayant présenté une complication hémorragique majeure une fibrinogénémie plus basse (4,2 [2,7 - 6,3] g/L contre 4,5 [3,2-6,5] g/L, p=0,003) et une température centrale significativement inférieure (36,8 [35,6 - 37] °C contre 37 [36 - 37] °C, p=0,04) en comparaison au groupe sans hémorragie (Tableau 2).

Les caractéristiques des événements hémorragiques majeurs sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des événements hémorragiques sous ECMO

Complications hémorragiques n= 118 (29,6%)	
Jour J complication hémorragique	4 [1 - 8]
Hémorragie dans les 24h post pose (n, %)	39 (33,1%)
Localisation Principale (n, %)	
· Site de canulation	49 (41,5%)
· Intracérébral	12 (10,2%)
· Site chirurgical	11 (9,3%)
· Pulmonaire	10 (8,5%)
· Hémothorax	8 (6,8%)
· Gastrointestinal	7 (5,9%)
· ORL	7 (5,9%)
· Péricardique	6 (5,1%)
· Abdominal	4 (3,4%)
· Hématome musculaire	3 (2,5%)
· Hématurie	1 (0,8%)
Localisation secondaire n=11 (n, %)	
· ORL	4 (36,4%)
· Site de canulation	3 (27,3%)
· Hématurie	2 (18,2%)
· Site chirurgical	1 (9,1%)
· Hématome musculaire	1 (9,1%)
Prise en charge (n, %)	
· Pas de PEC spécifique	85 (72%)
· Tt Chirurgical	26 (22%)
· Tt Endoscopique	2 (1,7%)
· Embolisation	5 (4,2%)
Thérapeutique transfusionnelle (n, %)	
· nombre CGR transfusés n=110	6 [4 - 9]
· nombre CP transfusés n=68	2 [1 - 3]
· nombre g fibri transfusés n=32	3 [3 - 4,5]
· Nombre PFC Transfusés n= 70	4 [3 - 7]
· Utilisation de Novoseven (mg) n=2	8,5 [1 - 16]
· Utilisation d'exacyl (g) n=11	2 [2 - 3]
Plaquettes (G/L)	93 [69 - 148]
Hb (g/dL)	8 [7,3 - 8,8]
Fibrinogène (g/L)	3 [1,9 - 5,2]
TP (%)	69 [53, - 76]
rTQ	1,23 [1,167 - 1,5]
Facteur V (%)	68 [44 - 115]
Activité anti-Xa	0,29 [0,175 - 0,38]
rTCA	1,83 [1,29 - 2,97]
pH	7,42 [7,33 - 7,47]
PaO₂	93 [72 - 136]
PaCO₂	37 [33 - 42,4]
Ca²⁺ (mmol/L)	1,13 [1,08 - 1,2]

CGR : culot globulaire, PFC : Plasma frais congelé, CP : concentré plaquettaire, TP : Taux de prothrombine, TQ : temps de quick, TCA : Temps de céphaline activée, .. Les résultats sont exprimés en nombre et pourcentage ou en médiane et quartile. p < 0,05 significatif

Les hémorragies majeures survenaient majoritairement en regard du site de canulation (n=49, 41,9%), mais aussi au niveau intracérébral (n=12, 10,2%) ainsi qu'au niveau du site chirurgical (n=11, 9,3%) lorsque le patient avait bénéficié d'une intervention chirurgicale avant la pose de l'ECMO.

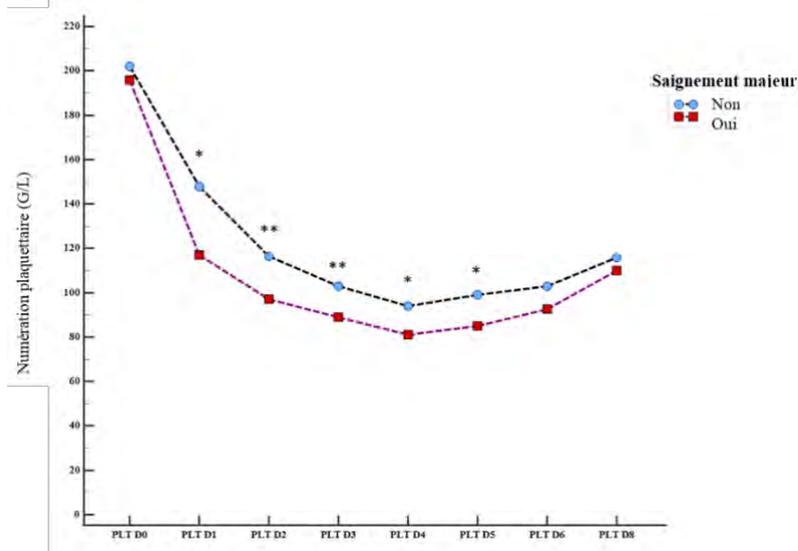
Les complications hémorragiques majeures hémorragie survenaient au 4^{ème} [1 à 8] jour de la pose de l'ECMO mais dans 33,1% des cas (n=39), l'évènement avait lieu dans les premières 24h suivant la mise sous assistance extra-corporelle.

Le tableau 4 et la figure 2 exposent l'évolution du compte plaquettaire durant les 15 premiers jours en fonction de la survenue ou non d'une complication hémorragique.

Tableau 4 : Evolution du compte plaquettaire sous ECMO selon la présence ou non d'une complication hémorragique

-	\bar{x}	Tous patients n=399	Pas d'Hémorragie n= 281	Complications Hémorragiques n=118	p
Plq J0	389	201 [130-275]	202 [137 - 290]	196 [115 - 265]	0,16353
Plq J1	398	137 [93-213]	148 [100 - 216]	117 [78 - 204]	0,00557*
Plq J2	381	110 [76-172]	117 [80 - 191]	97 [65 - 143]	0,00263*
Plq J3	365	101 [69-155]	103 [72 - 174]	89 [63 - 131]	0,00925*
Plq J4	336	91 [63-149]	94 [66 - 163]	81 [58 - 122]	0,02448*
Plq J5	311	95 [62-159]	99 [64 - 169]	85 [52 - 129]	0,02671*
Plq J6	283	102 [69-158]	103 [71 - 161]	93 [58 - 146]	0,28915
Plq J7	259	109 [73-161]	112 [74 - 162]	101 [68 - 159]	0,44167
Plq J8	242	114 [78-179]	116 [83 - 184]	110 [74 - 155]	0,21134
Plq J9	221	122 [82-180]	122 [83 - 184]	127 [82 - 179]	0,79416
Plq J10	206	126 [79-194]	127 [79 - 196]	125 [75 - 187]	0,82214
Plq J11	190	128 [77-204]	129 [77 - 200]	129 [79 - 207]	0,73822
Plq J12	185	130 [75-208]	130 [77 - 210]	128 [74 - 207]	0,79507
Plq J13	172	136 [83-225]	135 [88 - 215]	137 [78 - 267]	0,89840
Plq J14	151	146 [88-246]	164 [90 - 245]	133 [87 - 247]	0,46553
Plq J15	144	160 [91-253]	161 [97 - 217]	139 [79 - 280]	0,64999
AUCPlq $\sum_{j=1}^{15} \text{nbre } j$	292	67,4 [49,5 - 102,8]	71 [53 - 120]	61 [41 - 93]	0,001595*

Figure 2 : Cinétique du compte plaquettaire J0-J8



* lorsque $p < 0,05$, ** lorsque $p < 0,01$.

L'analyse de la cinétique plaquettaire met en évidence une décroissance significative du taux de plaquettes dans les deux groupes. La profondeur de la thrombopénie est cependant significativement plus importante dans la population présentant une complication hémorragique au cours des cinq jours suivants la pose de l'ECMO.

Facteurs prédictifs de complications hémorragiques

L'analyse multivariée concernant les données clinico-biologiques des patients avant et pendant l'assistance par circulation extra-corporelle a permis de mettre en évidence certaines caractéristiques associées à la survenue de complications hémorragiques (tableau 5).

Tableau 5 : Facteurs prédictifs de complications hémorragiques sous ECMO

Variable	Odds ratio	IC 95%	p
IGS II	1,02	[1,005 - 1,04]	0,0071*
IPP sous ECMO	2,27	[1,33 - 3,87]	0,0027*
Nadir fibrinogène	0,72	[0,58 - 0,88]	0,0011*
Nadir plaquettes	0,99	[0,99 - 1,003]	0,4830
Adrénaline à la pose	0,96	[0,56 - 1,64]	0,8812
COVID	0,33	[0,15 - 0,73]	0,0061*
Hosmer Lemeshow test		0,9573	
Pourcentage de prédiction		72,35%	
AUC du modèle		0,72 (IC 95% [0,67 - 0,76])	

ECMO : extracorporel membrane oxygenation, IGS II : Indice de Gravité Simplifié, IPP : Inhibiteur de la pompe à protons. Les résultats sont exprimés en nombre et pourcentage ou en médiane et quartile. p < 0,05 significatif

Les facteurs prédictifs de survenue d'une complication hémorragique étaient le score de gravité IGS II élevé (OR=1,02, IC95% [1,005-1,04] p=0,0071), le nadir du fibrinogène sous ECMO (OR=0,72, p=0,0011) et l'utilisation d'un traitement par inhibiteur de pompe à protons (IPP) (OR=2,27, p=0,0027) durant le support par ECMO. La maladie COVID était protectrice vis à vis du saignement majeur (OR=0,33, IC95% [0,15-0,73], p=0,0061).

Enfin, afin de mieux identifier les facteurs affectant la répartition des individus, nous avons réalisé une analyse multivariée au travers d'un arbre de segmentation. Il est présenté dans la figure 3.

Ainsi, par exemple, les patients sous ECMO VA qui avaient un nadir du fibrinogène < 2,15 g/L, associé à des plaquettes à J1 < 129 G/L et qui recevaient des IPP avaient un risque de présenter un épisode hémorragique majeur de 75% (n=27/36 patients).

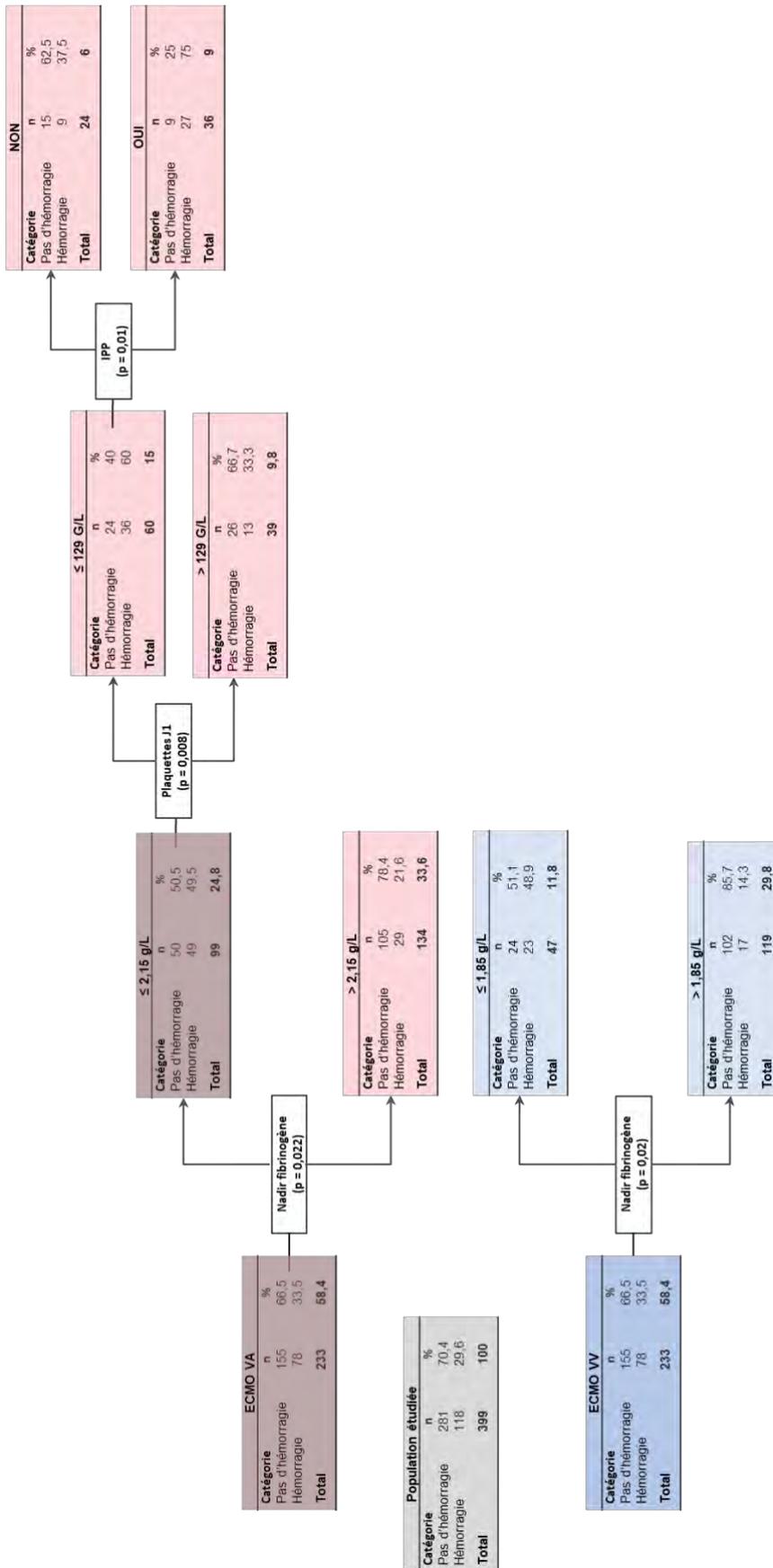


Figure 3 : Arbre de Classification & de Régression

DISCUSSION

Notre travail a mis en évidence un taux élevé de complications hémorragiques majeures proche de 30% sans impact pour autant sur la mortalité des 399 patients sous ECMO de notre cohorte. Les facteurs de risque de complications hémorragiques étaient en lien avec la sévérité des patients (score IGS II), le nadir de fibrinogénémie durant le support par ECMO, et la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons en réanimation. Par ailleurs, la COVID était un facteur protecteur vis-à-vis du risque de saignement sous ECMO.

La proportion de complications hémorragiques majeures sous ECMO (29,9%) est superposable à celle retrouvée dans l'étude récente de *Nunez et al* (7). Une étude multicentrique récente de *Mansour et al* (8) retrouvait un pourcentage plus important (40%) alors que les patients étaient hospitalisés pour COVID. Cette différence constatée avec plusieurs études s'explique premièrement par une définition de l'hémorragie sous ECMO différente de la nôtre, moins spécifique, mais aussi par la déclaration de tous les saignements sans tenir compte de leur gravité. Nous avons fait le choix de ne relever que les événements hémorragiques pertinents qui avaient un véritable impact clinique (menant à une transfusion, à une déglobulisation significative (perte de > 2 g/dL d'hémoglobine) ou nécessitant un geste interventionnel d'hémostase).

Nous avons choisi d'inclure tout type d'ECMO (VV et VA). Les ECMO VA sont plus particulièrement associées aux complications hémorragiques et représentent dans de nombreuses études un critère d'exclusion, les ECMO VV restant les plus étudiées.

Nos critères d'exclusion ont été volontairement restreints afin de correspondre au mieux à la population d'intérêt et d'augmenter la validité externe de nos résultats. A contrario, la survenue d'une coagulopathie, d'une coagulation intravasculaire disséminée ou la présence d'une hémorragie avant la pose de l'ECMO sont dans les études précédentes (7) des critères d'exclusion dans de nombreuses études, alors que ces situations cliniques sont fréquentes et peuvent mettre en difficulté les cliniciens. L'inclusion de cette population nous paraissait donc pertinente afin de comprendre les facteurs associés à la survenue des saignements pour mieux les anticiper et les prendre en charge.

En analyse multivariée, l'introduction en réanimation d'un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons constituait un facteur de risque de saignement majeur (OR=2,27 IC95% [1,33-3,87], $p < 0,0027$). Il n'existe pas à notre connaissance d'étude mettant en évidence un risque de saignement accru chez les patients sous ECMO traités par IPP. Il faut d'abord préciser que tous les patients de réanimation de la cohorte ne recevaient pas systématiquement un IPP. D'une part, seulement 61 (15,6%) patients recevaient un IPP au long cours sans différence significative entre les groupes hémorragie ou non. D'autre part, 261 (65,4%) patients ont reçu une prescription d'IPP en réanimation alors qu'ils étaient sous ECMO (à titre systématique lors de l'entrée en réanimation et stoppés lorsque la nutrition entérale était mise en place de façon pérenne). Dans certains cas, les IPP étaient introduits en cas de saignement digestif. Or, les saignements digestifs majeurs ne représentent que 7 (5,9%) des 118 complications hémorragiques majeures relevées ce qui est similaire à l'étude de Mansour et al. pendant la pandémie à SARS-CoV-2 qui retrouvaient 7,3% de saignements digestifs graves (8). Un seul case report relate l'existence d'une thrombopénie induite par l'introduction d'un traitement pantoprazole (14). A notre connaissance il n'existe pas dans la littérature de cas de thrombopathie induite par les inhibiteurs de pompe à protons IPP. Les mécanismes physiopathologiques en cause ne sont pas identifiés et le relevé de cette variable dans d'autres études permettrait de confirmer ou non cet évènement.

Contrairement à l'étude de Jose Nunez et al (7), la durée d'assistance par ECMO, la nécessité de vasopresseurs ou le pH, et la PaO₂ avant la pose de l'ECMO n'étaient pas associés à un surrisque de complication hémorragique. Cette différence est probablement imputable à un effet centre. La survenue d'évènements hémorragiques nous conduit très régulièrement à des interruptions prolongées de l'anticoagulation curative, sans pour autant augmenter le nombre d'évènements thrombotiques. Peut-être que d'autres services arrêtent moins fréquemment l'héparine, ainsi, des durées prolongées d'assistance sont associées à des doses cumulées d'anticoagulants plus importantes, avec de fait une majoration des évènements hémorragiques associés à la durée prolongée d'ECMO. De plus, les données biochimiques avant la pose d'ECMO n'étaient pas disponibles pour un certain nombre de patients limitant par la même occasion l'interprétation des gap PaO₂, et gap PCO₂ avant-après la pose de l'ECMO.

Conformément aux résultats retrouvés dans une étude rétrospective au sujet de 146 patients (5), les patients ayant un score de gravité plus élevé (APACHE III ou IGS II) présentaient un risque majoré de survenue d'une complication hémorragique. Ces résultats peuvent s'expliquer par la présence d'une coagulopathie survenant dans un contexte de défaillance multiviscérale altérant de fait la réponse hémostatique.

Cette étude s'est intéressée au rôle des plaquettes dans la survenue des complications hémorragiques. Une étude de cohorte de 164 patients menée en 2019 a analysé le rôle du nombre de plaquettes dans la survenue de saignements sous ECMO (15). Nos résultats sont comparables à ceux de cette étude, malgré la présence d'une thrombopénie (plaquettes < 150 G/L), cette dernière ne semble pas être associée à une majoration du risque hémorragique. En effet, dans le modèle d'analyse multivariée, la profondeur du nadir de la thrombopénie n'est pas un facteur de risque de saignement majeur. Ce résultat peut probablement s'expliquer par un nombre médian de plaquettes restant au-dessus des seuils transfusionnels (93 G/L dans notre étude) et garantissant une hémostase suffisante en plus de l'interruption de l'héparinothérapie en cas de saignement.

L'intérêt de notre travail est notamment l'analyse de la cinétique plaquettaire au cours de l'ECMO mettant en évidence deux profils évolutifs du compte plaquettaire selon la survenue ou non d'un saignement majeur sous ECMO, particulièrement pendant les 5 premiers jours. Les hémorragies surviennent à J4 [1–8] dont 33,1% (n=39) le premier jour sur le site de canulation. Le taux de fibrinogène a un impact sur la survenue des hémorragies, s'associant aux multiples facteurs favorisant le saignement (température, pH, calcémie ionisée, héparinothérapie, compte plaquettaire, TP...) qui, pris individuellement, n'ont pas d'impact statistiquement significatif. Dans notre cohorte, on constate qu'un tiers des saignements majeurs survient dans les premières 24h. Il est possible que les patients aient reçu majoritairement un bolus unique de 50 UI/kg d'héparine à la pose de l'ECMO comme l'indique le protocole, sans tenir compte des caractéristiques biologiques des patients, en particulier les variables d'hémostase, compte plaquettaire, fibrinogénémie, pH, température du patient, calcémie ionisée. Cela pourrait expliquer une part de ces saignements, et constitue un facteur sur lequel nous pouvons améliorer nos pratiques.

De plus, de précédentes études ont mis en évidence l'existence d'une thrombopathie imputable à l'interaction avec le bio-matériel, au débit sanguin généré par la réinjection du sang dans un territoire veineux ou artériel. Une coagulopathie plurifactorielle peut se surajouter dans ce contexte inflammatoire (16-19) où le remplissage vasculaire important et le débit du sang réinjecté par la machine dégradent le glycocalyx tout en diluant les facteurs de la coagulation (hypofibrinogénémie, Willebrand acquis, diminution facteurs XIII) favorisant ainsi la survenue d'épisodes hémorragiques. Ces éléments soulignent l'importance d'une gestion de la coagulation étroite. L'analyse univariée ne met pas en évidence une association entre la survenue d'un surdosage en anti-Xa et un surrisque hémorragique, cependant il existe dans des études démontrant une association entre un aPTT augmenté et la survenue d'hémorragies (13).

Comme le montre une précédente étude (13), il existe une grande variabilité des pratiques concernant le contrôle de l'anticoagulation (aPTT, ACT, antiXa...). Notre équipe a montré que la mesure de l'anti-Xa était la plus fiable (20) pour le suivi sous ECMO en comparaison à l'aPTT. L'élaboration de recommandations spécifiques concernant la gestion de l'anticoagulation (modalité des arrêts de l'anticoagulation, modalité des reprises, bolus etc.) pourrait être, à l'avenir, un élément participant à la diminution des événements hémorragiques.

En accord avec la littérature(5), les ECMO VA étaient plus susceptibles d'être associées à des complications hémorragiques que les ECMO VV ($p=0,004$). Leurs indications, la hauteur de l'anticoagulation (objectif d'anti-Xa 0,3-0,6) ainsi que les comorbidités des patients relevant d'une ECMO VA peuvent expliquer ces résultats. Cependant, cette association n'est pas retrouvée dans l'analyse multivariée probablement par un manque de puissance de l'étude ECMORRAGIE.

Notre étude présente quelques limites. De par son caractère rétrospectif, l'exhaustivité du recueil de données est limitée, constituant un facteur limitant. L'absence d'un protocole de recueil systématique des événements hémorragiques pendant l'assistance par ECMO est possiblement responsable d'une sous-estimation du nombre d'évènements hémorragiques dans la cohorte. En revanche, l'effectif de

399 patients dans une réanimation polyvalente spécialisée est une force en comparaison aux effectifs des études antérieures publiées sur le sujet. Certaines caractéristiques (insuffisance rénale, EER, défaillance multiviscérale) peuvent être à la fois la cause et la conséquence des événements hémorragiques rendant leur imputabilité délicate. De plus, le nombre de changements de circuit ainsi que leurs caractéristiques n'ont pas pu être recueillis lors de notre étude. Une étude récente (11) a pourtant montré une réduction significative des saignements après changement du circuit.

Le caractère observationnel de cette étude ne nous permet pas de conclure sur le rôle formel des inhibiteurs de la pompe à protons dans la survenue de complications hémorragiques et cet élément méritera un suivi prospectif.

CONCLUSION

La survenue d'une complication hémorragique sous ECMO est fréquente puisqu'elle concerne près d'un tiers des patients de notre étude traités par ECMO VA ou VV. Ces saignements qualifiés de majeurs présentent des localisations multiples, principalement en regard des canules et intracérébrales. Les facteurs de risque d'une complication hémorragique sont représentés par la gravité initiale du patient, l'introduction en réanimation d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons et le nadir de fibrinogénémie. L'optimisation de l'héparinothérapie les premiers jours d'ECMO, en fonction des variables hémostatiques et des défaillances viscérales des patients, permettrait de limiter ces complications.

le 30/08/23
Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Mésurgie, Paramédical
Professeure Corine RAUZY



Bon tour d'impression
le 29/08/23
O. FOURCADE



Professeur O. FOURCADE
N° RPPS : 10002803317
Département Anesthésie & Réanimation
Centre Hospitalo-Universitaire de TOULOUSE
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. : 05-61-77-74-43 / 05-61-77-92-67

REFERENCES

1. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 24 mai 2018;378(21):1965-75.
2. Combes A, Schmidt M, Hodgson CL, Fan E, Ferguson ND, Fraser JF, et al. Extracorporeal life support for adults with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* déc 2020;46(12):2464-76.
3. Vaquer S, De Haro C, Peruga P, Oliva JC, Artigas A. Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* déc 2017;7(1):51.
4. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, Menaker J, Rector R, Herr D, et al. Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *The Annals of Thoracic Surgery.* févr 2016;101(2):682-9.
5. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care.* déc 2016;6(1):97.
6. Kreyer S, Muders T, Theuerkauf N, Spitzhüttl J, Schellhaas T, Schewe JC, et al. Hemorrhage under veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective data analysis. *J Thorac Dis.* déc 2017;9(12):5017-29.
7. Nunez JI, Gosling AF, O’Gara B, Kennedy KF, Rycus P, Abrams D, et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis. *Intensive Care Med.* févr 2022;48(2):213-24.
8. Mansour A, Flecher E, Schmidt M, Rozec B, Gouin-Thibault I, Esvan M, et al. Bleeding and thrombotic events in patients with severe COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study. *Intensive Care Med.* août 2022;48(8):1039-52.
9. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases August, 2017.
10. Martucci G, Panarello G, Occhipinti G, Raffa G, Tuzzolino F, Capitano G, et al. Impact of cannula design on packed red blood cell transfusions: technical advancement to improve outcomes in extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis.* oct 2018;10(10):5813-21.

11. Genty T, Burguburu S, Imbert A, Roman C, Camille W, Thès J, et al. Circuit change during extracorporeal membrane oxygenation: single-center retrospective study of 48 changes. *Crit Care*. 2 juin 2023;27(1):219.
12. Seeliger B, Döbler M, Friedrich R, Stahl K, Kühn C, Bauersachs J, et al. Comparison of anticoagulation strategies for veno-venous ECMO support in acute respiratory failure. *Crit Care*. déc 2020;24(1):701.
13. Protti A, Iapichino GE, Di Nardo M, Panigada M, Gattinoni L. Anticoagulation Management and Antithrombin Supplementation Practice during Veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Anesthesiology*. 1 mars 2020;132(3):562-70.
14. Watson TD, Stark JE, Vesta KS. Pantoprazole-Induced Thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*. avr 2006;40(4):758-61.
15. Oude Lansink-Hartgring A, De Vries AJ, Droogh JM, Van Den Bergh WM. Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation – The role of anticoagulation and platelets. *Journal of Critical Care*. déc 2019;54:239-43.
16. Al-Fares A, Pettenuzzo T, Del Sorbo L. Extracorporeal life support and systemic inflammation. *ICMx*. juill 2019;7(S1):46.
17. Garcia C, Compagnon B, Poëtte M, Gratacap MP, Lapébie FX, Voisin S, et al. Platelet Versus Megakaryocyte: Who Is the Real Bandleader of Thromboinflammation in Sepsis? *Cells*. 30 avr 2022;11(9):1507.
18. Chung M, Cabezas FR, Nunez JI, Kennedy KF, Rick K, Rycus P, et al. Hemocompatibility-Related Adverse Events and Survival on Venoarterial Extracorporeal Life Support. *JACC: Heart Failure*. nov 2020;8(11):892-902.
19. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B, Schmidt R. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion*. nov 2015;30(8):675-82.
20. Delmas C, Jacquemin A, Vardon-Bounes F, Georges B, Guerrero F, Hernandez N, et al. Anticoagulation Monitoring Under ECMO Support: A Comparative Study Between the Activated Coagulation Time and the Anti-Xa Activity Assay. *J Intensive Care Med*. juill 2020;35(7):679-86.

ANNEXES:

Tableau supplémentaire 1 : Cause de l'arrêt du traitement anticoagulant

Cause de l'arrêt du traitement anti-coag_	Cas documentés - n= 144	Pas d'hémorragie- n= 64 (44,4%)	Hémorragie - n= 80 (55,6%)	p
Pas de cause relevée	4 (2,8%)	3 (4,7%)	1 (1,3%)	0,0002*
Hémoptysie	14 (9,7%)	8 (12,5%)	6 (7,5%)	
Gastrointestinal	12 (8,3%)	3 (4,7%)	9 (11,3%)	
Tamponnade	5 (3,5%)	0 (0%)	5 (6,2%)	
Intracérébrale	6 (4,2%)	1 (1,6%)	5 (6,2%)	
Site de canulation	38 (26,4%)	16 (25%)	22 (27,5%)	
Site chirurgical	4 (2,8%)	1 (1,6%)	3 (3,7%)	
ORL	11 (7,6%)	3 (4,7%)	8 (10 %)	
Surdosage	23 (16%)	19 (29,7%)	4 (5%)	
Thrombopénie	13 (9%)	9 (14,1%)	4 (5%)	
Hémothorax	7 (4,9%)	0 (0%)	7 (8,8%)	
Abdominal	6 (4,2%)	1 (1,6%)	5 (6,2%)	
Musculaire	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,3%)	

Tableau supplémentaire 2 : Évolution du compte plaquettaire au cours de l'ECMO

	N	Min	Max	Mean	SD	Median	25 - 75 P	Normal Distr.
PLT D0	389	25,000	572,000	211,090	103,6815	201	130,750 to 275,500	0,0091
PLT D1	398	7,000	462,000	160,121	90,2904	137,500	93,000 to 213,000	<0,0001
PLT D2	381	6,000	404,000	132,433	78,7703	110,000	76,750 to 172,250	<0,0001
PLT D3	365	9,000	403,000	121,096	73,5702	101,000	69,000 to 155,000	<0,0001
PLT D4	336	6,000	450,000	114,73	74,3822	91	63 to 149	<0,0001
PLT D5	311	11,000	424,000	118,096	74,8957	95,000	62,000 to 159,750	<0,0001
PLT D6	283	20,000	471,000	120,530	75,8092	102,000	69,250 to 158,000	<0,0001
PLT D7	259	19,000	649,000	128,880	79,1342	109,000	73,000 to 161,750	<0,0001
PLT D8	242	19,000	812,000	135,893	86,4984	114,500	78,000 to 179,000	<0,0001
PLT D9	221	19,000	620,000	149,240	97,6034	122,000	82,750 to 180,750	<0,0001
PLT D10	206	7,000	859,000	151,850	108,8604	126,000	79,000 to 194,000	<0,0001
PLT D11	190	7,000	845,000	166,279	128,5534	128,500	77,000 to 204,000	<0,0001
PLT D12	185	20,000	994,000	180,989	162,8231	130,000	75,750 to 208,000	<0,0001
PLT D13	172	14,000	976,000	193,163	173,3150	136,000	83,500 to 225,000	<0,0001
PLT D14	151	10,000	873,000	202,801	177,9139	146,000	88,500 to 246,250	<0,0001
PLT D15	144	20,000	1129,000	212,750	190,8400	160,000	91,500 to 253,000	<0,0001

ABSTRACT

Introduction: The use of ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) assistance is associated with the occurrence of hemorrhagic complications leading to an increase in morbidity and mortality. The objective of the ECMORRAGIE study was to analyze the incidence of major hemorrhagic complications during ECMO, the risk factors involved, and their consequences in a cohort of patients who underwent ECMO support.

Method: This was an observational, single-center (Rangueil ICU), retrospective study conducted over 9 years, including patients who underwent veno-venous (VV) or veno-arterial (VA) ECMO. The primary endpoint was the occurrence of a major hemorrhagic complication (as defined by ELSO) during ECMO support.

Results: A total of 399 patients were included in the ECMORRAGIE study, of whom 119 patients experienced a hemorrhagic complication (29.6%), mainly involving cannulation sites, with a mortality rate of 43.2%. Higher severity scores and the use of proton pump inhibitors were predictive of the occurrence of a major hemorrhagic complication.

Conclusion: The occurrence of a major hemorrhagic complication during VV-VA ECMO in this study was 29.6%. The initial severity of the patient and the use of proton pump inhibitors (PPI) increase the risk of developing a hemorrhagic complication.

DESCRIPTION ET FACTEURS DE RISQUE DES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES MAJEURES SOUS ECMO : ETUDE ECMORRAGIE

RÉSUMÉ :

Introduction : L'utilisation d'une assistance de type ECMO (Extracorporel Membrane Oxygenation) est associée à la survenue de complications hémorragiques responsables d'une augmentation de la morbi-mortalité. L'objectif de l'étude ECMORRAGIE était d'analyser l'incidence des complications hémorragiques majeures sous ECMO, les facteurs de risque ainsi que leurs conséquences dans une cohorte de patients ayant bénéficié d'un support par ECMO.

Méthode : Etude observationnelle, monocentrique (réanimation Rangueil), rétrospective, conduite sur 9 ans incluant des patients ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse (VV) ou veino-artérielle (VA). Le critère de jugement principal était la survenue d'une complication hémorragique majeure (selon la définition de l'ELSO) lors de l'assistance sous ECMO.

Résultats : 399 patients ont été inclus dans l'étude ECMORRAGIE, parmi lesquels, 119 patients ont présenté une complication hémorragique (29,6%) concernant principalement les sites de canulation, avec une mortalité de 43,2%. Un score de gravité plus important, l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons étaient prédictifs de la survenue d'une complication hémorragique majeure.

Conclusion : La survenue d'une complication hémorragique majeure sous ECMO VV-VA dans cette étude est de 29,6%. La gravité initiale du patient ainsi que l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) majorent le risque de survenue d'une complication hémorragique.

TITRE EN ANGLAIS : Description and risk factors of major bleeding in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. ECMORRAGIE study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : ECMO, major bleeding, assistance extra-corporelle, risk factor, IPP, platelet, coagulopathie, thrombopathie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de Santé de Toulouse
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Docteur Fanny BOUNES