

ANNEE 2018

N°

**EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE DE SAIGNEMENT
DES PATIENTS SOUS ECMO VEINO-ARTERIELLE**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 24 septembre 2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Xavier ABBAD
Né le 23 décembre 1983
A Nevers (58)

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2018

N°

**EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE DE SAIGNEMENT
DES PATIENTS SOUS ECMO VEINO-ARTERIELLE**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 24 septembre 2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Xavier ABBAD

Né le 23 décembre 1983

A Nevers (58)

Année Universitaire 2018-2019
au 1^{er} **Septembre 2018**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
(Retraite au 31 Décembre 2018)			
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2019)			
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	CAMUS (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Maurice	GIROUD (Surnombre jusqu'au 21/08/2019)	Neurologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Cardiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Marc	FREYSZ	(01/03/2017 au 31/08/2019)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur BOUHEMAD Bélaïd

Membres : Professeur BOUCHOT Olivier
 Professeur GUINOT Pierre Grégoire
 Docteur ELLOUZE Mohamedomar
 Docteur BERTHOUD Vivien

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de Jury

Monsieur le professeur Bélaïd BOUHEMAD

Soyez assuré de ma gratitude quant à votre bienveillance envers vos internes. La traversée du Styx en enjambant les crocodiles s'achève donc ce jour pour ma part. Je conserverai un profond respect pour la culture que vous parvenez à entretenir malgré le travail et les obligations qui vous incombent. Vous m'aurez inculqué et rassuré sur l'adéquation possible entre deux passions : l'Art de la Médecine et le Monde qui nous entoure.

A nos Maîtres et Membres du jury

Monsieur le professeur Olivier BOUCHOT

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail. Vos compétences de chirurgien cardiaque sont reconnues et inspirent un profond respect à l'ensemble de notre communauté, et plus important à l'ensemble de vos patients. Le sujet choisi imposait votre présence dans notre jury en tant qu'expert, nous vous en remercions.

Monsieur le professeur Pierre Grégoire GUINOT

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury de notre thèse, votre aide dans la réalisation des calculs statistiques aura été précieuse.

Monsieur le docteur Mohamedomar ELLOUZE

Ce travail est le reflet de ton investissement dans l'encadrement des thèses et recherches des internes. Je souhaiterais qu'il y ait davantage de médecins ayant ta motivation dans ce domaine, on ne te retirera jamais cette qualité, et je t'en remercie chaleureusement.

Le chemin vers l'aboutissement de ce travail aura été long et semé d'embûches. Tu m'auras donné le goût à la recherche, ce qui n'était pas gagné initialement. Malgré le caractère rétrospectif et fastidieux de notre étude, j'aurais pris un réel plaisir à la boucler de A à Z. Les semaines passées dans le Service des Archives à enchaîner café sur café (et à te maudire je l'avoue) demeureront un bon souvenir. Merci.

Monsieur le docteur Vivien BERTHOUD

Je n'ai jamais eu le plaisir de travailler avec toi, mais ta réputation dans les différents services parle en ton nom, notamment la réanimation mâconnaise que tu as marquée de ton empreinte. Merci de prendre le temps de juger ma thèse, c'est un honneur de faire ton baptême du feu de membre de jury.

Dominique, Hamid, à mes parents,
Sylvian, Clément, Raphaël, à mes grands frères,
Je suis fier d'avoir une famille d'exception. Je vous dois entièrement la vie et cette réussite.

A ma famille, toute ma famille.

A David, cousin, il va falloir attendre un peu avant de pouvoir faire des courses de yachts tractés par des jets, quelques dizaines d'années de gardes seront nécessaires.

A Camille.

Je ne comprends toujours pas comment on supporte la compagnie d'un médecin, et encore moins d'un interne en fin de cursus. Merci de ta patience et de ton soutien.

La liste des co-internes/externes m'ayant marqué durant ces 12 ans est longue, en bref :

Thomas, La Faucheuse. Je ne le répèterai jamais assez, mais Notre Centre aurait tout pété. J'espère avoir le plaisir de retravailler avec toi, je n'aurais jamais pu passer l'épreuve du 3^{ème} semestre sans toi, on en a bavé, il était là le vrai Styx et on leur a cassé les dents aux petits lézards qui barbotaient au fond. D'ailleurs petite pensée pour ceux dont on ne prononce pas le nom. Je ferais avancer la science en faisant du Opioid Free Anesthesia si un jour je vous endors, on reformera la Dream Team pour l'occasion afin de vous montrer que vous aviez raison : on est mauvais et on le restera.

Semestre Auxerre : Benjamin, Yacine, Jean Claude

Semestre réa cœur pour les plus jeunes, il y a de l'espoir ! : Mylène, Pierre, Mathieu

Groupe externes de sous colles m'ayant permis cette spécialité : Léïla, Marine, Greg.

Médecins incroyablement compétents :

A Gilbert, à qui je dois entièrement mon goût pour l'anesthésie, impressionnantes motivations et compétences malgré votre fin de carrière. L'anesthésie à Nevers est votre œuvre.

A Daniel, la compétence même au sein de l'hôpital de Macon, a su redorer le blason de la réanimation à mes yeux.

Et à tous les autres. Je pourrais avoir plus de remerciements que de thèse si je continuais jusqu'au bout.

Merci.

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."

TABLE DES MATIERES

	<i>Page</i>
1. Introduction	14
2. Matériel et méthode	
a. Type d'étude	15
b. Patients	
c. Protocole ECMO	
d. Recueil des données	17
e. Objectifs de l'étude	18
f. Analyse statistique	
3. Résultats	
a. Description de la population	19
b. Caractéristiques générales de la population	
c. Analyse univariée	20
d. Analyse multivariée	24
4. Discussion	26
5. Conclusion	30
Bibliographie	31
Résumé	34

TABLE DES TABLEAUX

	<i>Page</i>
Tableau 1 : Description de la population	20
Tableau 2 : Données biologiques avant mise en place de l'ECMO	22
Tableau 3 : Complications hémorragiques et thrombotiques	22
Tableau 4 : Analyse multivariée	23

TABLE DES FIGURES

	<i>Page</i>
Figure 1 : Diagramme de flux	18
Figure 2 : Localisation du saignement	21
Figure 3 : Hémoglobininémie (courbe ROC)	24
Figure 4 : Fibrinogénémie (courbe ROC)	24

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR : Arrêt cardio-respiratoire

APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

AVK : Anti-Vitamine K

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

BCPIA : Ballon de Contre-Pulsion Intra-Aortique

ECMOv-a : Extra Corporeal Membrane Oxygenation Veino-Artérielle

ELSO : Extracorporeal Life Support Organization

HTA : Hypertension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMV : Intoxication Médicamenteuse Volontaire

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

TCA : Temps de Céphaline Activé

TP : Taux de Prothrombine

1. INTRODUCTION

L'ECMO veino-artérielle (ECMOv-a) est une technique d'assistance cardio-circulatoire extracorporelle composée d'une canule dite veineuse introduite dans le territoire cave, d'une pompe centrifuge associée ou non à un oxygénateur et d'une canule dite artérielle, introduite dans la circulation systémique. Le recours à l'ECMO pour la prise en charge des défaillances cardio-circulatoires est de plus en plus fréquent. Les principales indications demeurent le choc cardiogénique, les arrêts cardio-respiratoires réfractaires (ACR) et les défaillances cardiaques post-cardiotomie.¹⁻³ Néanmoins, l'ECMO demeure une technique complexe, pourvoyeuse de nombreuses complications et nécessitant de ce fait une équipe expérimentée. Les complications hémorragiques, parmi les plus fréquentes, sont estimées entre 30 et 60% selon les études. Par ailleurs le saignement et par conséquent la transfusion sont associés à une majoration de la mortalité.⁴⁻⁶ Enfin, le saignement est la première cause d'arrêt précoce de l'assistance cardiaque et/ou respiratoire par ECMO.⁷ L'origine du saignement sous ECMOv-a est multifactorielle : l'activation de l'inflammation, de la coagulation et de la fibrinolyse, la nécessité d'une anticoagulation efficace afin de prévenir la formation de thrombus dans le circuit, la survenue d'une thrombopathie associée parfois à un syndrome de Willebrand acquis et enfin l'hémodilution de l'ensemble des facteurs de la coagulation et des éléments figurés du sang lors du priming.⁸⁻¹¹ L'évaluation et la correction des éventuels facteurs de risque de saignement au cours des ECMOv-a pourraient permettre d'améliorer la prise en charge et de réduire la mortalité. L'objectif de notre étude était d'évaluer les facteurs de risques de saignement afin d'optimiser la prise en charge et de réduire secondairement l'incidence des événements hémorragiques au cours des ECMOv-a.

2. MATERIEL ET METHODE

a. TYPE D'ETUDE

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique de notre base de données effectuée au sein de l'Unité d'Anesthésie, de Réanimation Cardiaque et d'Assistance Circulatoire du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon, Bourgogne, France, entre avril 2006 et décembre 2016. Afin de pouvoir exploiter les informations liées aux patients en l'absence de consentement et conformément à la Loi Informatique et Liberté du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, nous avons effectué une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés et avons obtenu son autorisation pour la réalisation de notre étude qui porte le numéro d'enregistrement 2121189 v 0.

b. PATIENTS

Nous avons inclus initialement tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une ECMOv-a périphérique.

c. PROTOCOLE ECMO

Tous les patients nécessitant une ECMOv-a dans la région Bourgogne sont transférés dans l'unité d'Anesthésie, de Réanimation Cardiaque et d'Assistance Circulatoire du CHU de Dijon. Les ECMO sont implantées soit au sein des unités périphériques puis transférées grâce à notre service mobile d'assistance circulatoire, soit au sein de notre CHU. Elles sont mises en première intention au bloc opératoire, sinon en réanimation cardiaque, en salle de coronarographie ou en secteur d'hospitalisation notamment pour les arrêts cardiaques réfractaires intra-hospitaliers. La prise en charge des ECMOv-a au cours de leur mise en place est assurée d'une part, par l'équipe chirurgicale composée d'un chirurgien senior aidé d'un interne, d'un perfusionniste pour la purge de l'ECMOv-a et de deux infirmières de bloc opératoire, d'autre part par un anesthésiste de chirurgie cardiaque. Les patients sont systématiquement intubés avant la mise en place de l'ECMOv-a et une perfusion de propofol, plus ou moins associée à du sufentanyl est poursuivie jusqu'au réveil, l'extubation ayant lieu

rapidement, et ce afin d'éviter toute agitation ou anxiété et ainsi toute complication.¹² Les patients inclus dans l'étude ont bénéficié majoritairement d'une canulation périphérique au niveau fémoral. Les canules ont été posées par voie chirurgicale avec exposition de l'artère et de la veine fémorale et mise en place de la canule (16-18 French pour l'artère, Fem Flex II Edwards Lifesciences CA USA, 20-24 French pour la veine, Fem Track Edwards Lifesciences CA USA) par une technique de Seldinger modifiée à l'aide d'un guide intra vasculaire. Une reperfusion de jambe (7 French, Terumo Corporation Tokyo Japan) est systématiquement placée en distalité de la canule artérielle afin d'éviter une ischémie de jambe. Le circuit de l'ECMOv-a (ROTAFLOW Maquet Orléans France et Sorin SCPC Munchen Deutschland), composé d'un oxygénateur en polyméthylpentène, d'une pompe centrifuge et d'un circuit pré-imprégné en héparine non fractionnée est purgé avec du sérum salé isotonique et hépariné avec 5000UI ; une deuxième dose de 5000UI d'héparine non fractionnée est administrée au patient en l'absence de contre-indication (saignement majeur, coagulopathie) afin d'obtenir un activated clotting time supérieur à 180s. Un débit initial correspondant à un index cardiaque entre 2.5 et 3.5l/min/m² est mis en place progressivement. La fraction inspirée en oxygène est remontée progressivement en fonction des besoins afin d'éviter les lésions d'ischémie reperfusion. Le balayage est réglé initialement aux trois quarts, puis secondairement égal au débit de l'ECMO. Tous les patients sont sédatisés par une perfusion continue de propofol à la dose de 1mg/kg/h. Une adaptation de la posologie est effectuée afin d'avoir un score de Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) de -4 pour les arrêts cardiaques et de -3 pour les autres patients. Une perfusion de norépinephrine est débutée afin de maintenir une pression de perfusion de 60mmHg au minimum. L'anticoagulation est débutée 4h après la mise en place de l'ECMOv-a en dehors de tout saignement actif ou de troubles de l'hémostase majeurs. En cas de saignement majeur initial, une correction des troubles de la coagulation associée ou non à une reprise chirurgicale est effectuée. En cas de saignement réfractaire, une supplémentation en facteur VII activé recombinant est effectuée. La reprise d'une anticoagulation est effectuée en l'absence de saignement actif d'une durée supérieure à 12 heures et d'une correction des troubles de la coagulation. Celle-ci est réalisée par de l'héparine non fractionnée ou de l'argatroban lors d'antécédents ou de survenue d'une thrombopénie induite à l'héparine. Une héparinémie est prélevée 2 fois par jour avec un objectif minimum de 0.15 UI/ml d'activité anti Xa. Lors des épisodes hémorragiques, le seuil transfusionnel retenu était compris entre 8 et 10g/dl selon le contexte clinique et l'appréciation du clinicien.

d. RECUEIL DES DONNEES

2.d.i. Données recueillies

Nous avons recueilli lors de la pose de l'ECMOv-a les données liées au patient : âge, sexe, données anthropométriques, principaux antécédents médicaux et les traitements pris au long cours. Nous avons également calculé les scores de gravité : SOFA et APACHE II le jour de la mise en place de l'ECMO. Nous avons également recueilli les indications de pose de l'ECMOv-a, les thérapeutiques pré-canulations (fibrinolyse, aspirine, héparine...), le lieu de pose, la localisation des canules (périphérique ou centrale), et la présence d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique (BCPIA). En ce qui concerne les complications, nous avons recueilli la quantité de produits sanguins délivrés (concentrés globulaires, plasmas frais congelés, concentrés plaquettaires), la localisation des saignements (drains, orifices des canules, digestif, oto-rhino-laryngologique (ORL), hémoptysie, hémothorax, tamponnade), et les données biologiques plasmatiques : hémoglobine, hématocrite, leucocytes, plaquettes, fibrinogène, taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activé (TCA), protéinémie, natrémie, kaliémie, créatininémie, pH, calcémie, bilirubinémie. Nous avons également recherché toutes les complications thrombotiques et ischémiques au cours de l'assistance par ECMOv-a : embolie pulmonaire, ischémie de membre, accident vasculaire cérébral ischémique, thrombose du circuit. Enfin nous avons relevé les durées d'hospitalisation, les durées de suppléance et la mortalité à 30 jours.

2.d.ii. Classification

Le saignement majeur ou épisode hémorragique majeur tel qu'il est décrit par l'Extracorporeal Life Support Organization est défini par une perte d'hémoglobine supérieure à 2g/dl sur 24h, un saignement supérieur à 20ml/kg/24h ou un besoin transfusionnel supérieur à 10ml/kg/24h. Une hémorragie rétropéritonéale, pulmonaire, du système nerveux central ou nécessitant une intervention chirurgicale est également considérée comme épisode hémorragique majeur.¹³ Nous avons dans notre étude évalué les besoins transfusionnels, le nombre de concentrés globulaires étant la donnée la plus fiable recueillie.

Nous avons, à partir de cette définition, classé notre cohorte en 2 groupes :

- Absence d'événement hémorragique majeur (Groupe 0)
- Événement hémorragique majeur (Groupe S)

e. OBJECTIFS DE L'ETUDE

2.e.i. Objectif principal

Notre objectif principal était d'évaluer les facteurs de risque indépendamment associés aux événements hémorragiques majeurs des patients bénéficiant d'une ECMOv-a.

2.e.ii. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la mortalité à 30 jours, la durée de suppléance et d'hospitalisation entre les 2 groupes ainsi que les complications ischémiques et thrombotiques associées. Nous avons également voulu déterminer si les événements hémorragiques majeurs étaient un facteur de risque indépendant de mortalité au sein de notre cohorte.

f. ANALYSES STATISTIQUES

Les variables qualitatives ont été comparées par un test du Khi² ou un test exact de Fischer (test non paramétrique) si besoin. Les variables quantitatives ont été comparées par un test de Student ou un test de Wilcoxon-Mann-Whitney (test non paramétrique) en cas d'absence de normalité de la distribution ou d'hétéroscédasticité des variances. Les variables significatives ($p < 0.05$) et jugées pertinentes ont été incluses dans un modèle multivarié de régression logistique, puis nous avons réalisé les courbes ROC des variables quantitatives obtenues afin d'en déterminer les valeurs seuils. Les logiciels utilisés ont été Statistical Analysis System© et Epi Info™.

3. RESULTATS

a. DESCRIPTION DE LA POPULATION

278 patients ont bénéficié d'une ECMOv-a en région Bourgogne entre avril 2006 et décembre 2016. Nous avons analysé 243 dossiers du fait de données incomplètes chez 35 patients.

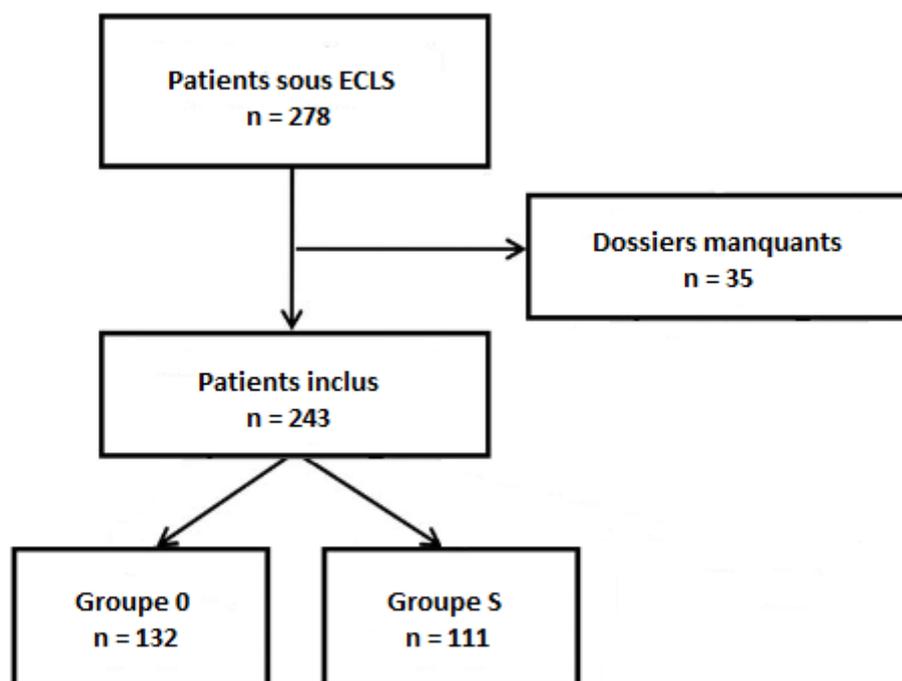


Figure 1 : Diagramme de flux

b. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION

La moyenne d'âge des patients était de 57.2 ans dont 70% d'hommes avec une moyenne de BMI (Body Mass Index) de 27 kg/m². 111 patients ont développé des événements hémorragiques majeurs, soit 46%. La durée médiane d'assistance d'ECMOv-a était de 5 jours, celle d'hospitalisation en réanimation de 9 jours. Le taux de mortalité à 30 jours était de 71% avec paradoxalement une médiane de score APACHE II à 24 et de score SOFA à 11 soit une mortalité prévisible de 50%. Les principales indications étaient la défaillance cardiaque post-cardiotomie (45%), l'arrêt cardio-respiratoire réfractaire (34%) et le choc cardiogénique médical (17%). La canulation a été réalisée principalement au bloc opératoire (88%) en localisation périphérique (96%).

c. ANALYSE UNIVARIEE

3.c.i. Caractéristiques générales

Il n'existait pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne l'âge et le sexe. Les patients ayant eu un événement hémorragique majeur avaient un BMI plus bas ($p < 0.001$) et une température corporelle significativement plus basse ($p = 0.02$). On observe un taux plus élevé de patients diabétiques dans le groupe de patients sans complications hémorragiques majeures ($p = 0.04$). Les indications de pose de l'ECMOv-a étaient différentes entre les groupes : la défaillance cardiaque post-cardiotomie se retrouvait chez 54% des patients du groupe S contre 37% du groupe O ($p = 0.01$), et le choc cardiogénique chez 10% des patients du groupe S contre 23% du groupe O ($p = 0.008$). L'arrêt cardio-respiratoire n'était quant à lui pas un critère discriminant ($p = 0.57$). Le groupe S avait un score SOFA et APACHE II plus élevés et ce, de manière significative. On observait par ailleurs une durée de suppléance par ECMOv-a ainsi qu'une durée d'hospitalisation significativement plus courtes dans le groupe S ($p = 0.02$). Enfin la mortalité à 30 jours était plus élevée dans le groupe S avec 82% de décès contre 62% dans le groupe O ($p < 0.001$) (*tableau 1*).

Tableau 1 : Description de la population

	Total n = 243	Groupe 0 n = 132	Groupe S n = 111	p
Age	58 [48 ; 68]	58 [49 ; 67]	58 [48 ; 68]	0.14
Sexe masculin	170 (70)	96 (73)	74 (67)	0.30
BMI (kg/m ²)	27 [24 ; 29]	27 [25 ; 30]	27 [23 ; 27]	<0.001
Température	35.2 [33.7 ; 36.2]	35.4 [34.2 ; 36.4]	34.9 [33.1 ; 36]	0.02
Durée d'ECMO	5 [3 ; 8]	6 [3 ; 10]	4 [2 ; 8]	0.02
Durée d'hospitalisation	9 [3 ; 19]	9 [5 ; 21]	7 [2 ; 15]	0.02
Score APACHE II	24 [20 ; 29]	24 [18 ; 28]	25 [22 ; 30]	0.001
Score SOFA	11 [9 ; 12]	10 [8 ; 12]	11 [9 ; 13]	0.007
Mortalité	173 (71)	82 (62)	91 (82)	<0.001
Antécédents				
HTA	110 (46)	60 (46)	50 (47)	0.89
Diabète	57 (24)	38 (29)	19 (18)	0.04
Insuffisance rénale chronique	18 (8)	10 (8)	8 (7)	0.95
Traitement				
AVK	41 (17)	23 (18)	19 (19)	0.86
Aspirine	69 (28)	39 (31)	30 (30)	0.91
Thérapeutique pré-canulation				
Aspirine	44 (18)	27 (20)	17 (15)	0.32
Fibrinolyse	9 (4)	5 (4)	4 (4)	1
Héparine	61 (25)	37 (28)	24 (22)	0.27
BCPIA	68 (28)	43 (33)	25 (23)	0.08
Indications				
Post-cardiotomie	108 (45)	49 (37)	59 (54)	0.01
ACR	83 (34)	43 (33)	40 (36)	0.57
LUCAS®		13 (30)	12 (30)	0.98
Choc cardiogénique	41 (17)	30 (23)	11 (10)	0.008
Lieu de pose				
Bloc opératoire	218 (88)	115 (87)	100 (90)	0.47
Secteur de réanimation	19 (7)	11 (8)	8 (7)	0.74
Hôpital extérieur	12 (5)	7 (5)	5 (5)	0.77

Les données qualitatives sont exprimées en n (%) et les données quantitatives en médianes [IQR].

HTA, Hypertension artérielle ; AVK, Anti-vitamine K ; ACR, Arrêt cardio-circulatoire ; IMV, Intoxication médicamenteuse volontaire ; BCPIA, Ballon de contre-pulsion intra-aortique ; LUCAS®, Compresseur cardiaque externe LUCAS®

3.c.ii. Données biologiques

Le taux d'hémoglobine était significativement plus bas dans le groupe S (9.2g vs 10.6g/dl). Le taux de plaquettes était également significativement plus bas (124000 vs 154341/mm³) ainsi que le fibrinogène (1.9 vs 2.6g/l), le TP (37 vs 46%), le pH (7.25 vs 7.3) et la protéinémie (43 vs 49g/l). Le TCA et la calcémie ne montraient pas de différences significatives (*tableau 2*).

3.c.iii. Complications hémorragiques et thrombotiques

On observe une quantité plus importante de concentrés globulaires transfusés dans le groupe S avec une médiane de 19 contre 7 dans le groupe 0 ainsi qu'un volume transfusionnel également plus important : 17.2 contre 4.4 ml/kg/j. Le nombre de concentrés globulaires pour 100 jours d'ECMO était de 149 dans le groupe S contre 80 dans le groupe 0 avec un total de 7 évènements hémorragiques majeurs pour 100 jours d'ECMO. Les complications hémorragiques se localisaient principalement au niveau des drains (55% des patients) et des orifices de canules (50% des patients) (*Figure 2*). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les complications thrombotiques. Un seul patient a bénéficié de facteur VII activé recombinant.

Les données des complications hémorragiques et thrombotiques sont résumées dans le *tableau 3*.

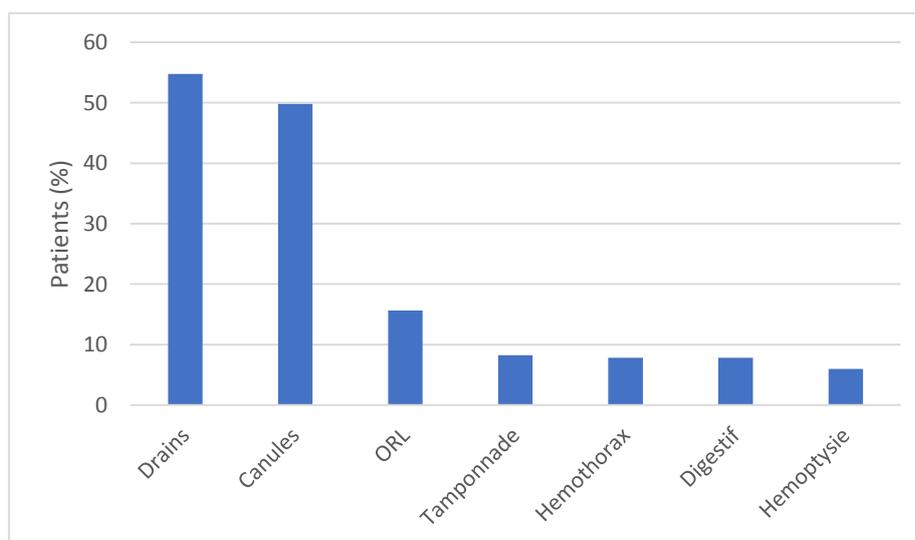


Figure 2 : Localisation du saignement

Tableau 2 : Données biologiques avant mise en place de l'ECMO

	Total n = 243	Groupe 0 n = 132	Groupe S n = 111	p
Leucocytes	15700 [12800 ; 22300]	15300 [9950 ; 19200]	13900 [8800 ; 16800]	0.15
Hémoglobine	12.3 [11.3 ; 14.1]	10.6 [9.5 ; 12.4]	9.2 [7.9 ; 10.7]	<0.001
Plaquettes	183500 [150500 ; 247000]	154341 [107000 ; 223000]	124000 [83000 ; 177000]	0.001
Fibrinogène	2.3 [1.6 ; 3.05]	2.6 [1.9 ; 3.9]	1.9 [1.5 ; 2.6]	<0.001
TP	43.5 [33.5 ; 54]	46 [34 ; 56]	37 [27 ; 50]	<0.001
TCA	91.5 [51 ; 150]	84 [53 ; 150]	99 [55 ; 150]	0.19
pH	7.25 [7.15 ; 7.34]	7.3 [7.22 ; 7.37]	7.25 [7.12 ; 7.34]	0.01
Protéines	50 [43 ; 61]	49 [41 ; 56]	43 [34 ; 49]	<0.001
Créatinine	146 [117 ; 183]	139 [102 ; 188]	139 [107 ; 188]	0.73
Calcémie	1.87 [1.7 ; 2.09]	1.87 [1.74 ; 2.06]	1.82 [1.64 ; 1.96]	0.10
Bilirubine	17 [10 ; 25]	18 [11 ; 25]	17 [9 ; 26]	0.52

Les données sont exprimées en médianes [IQR]

Tableau 3 : Complications hémorragiques et thrombotiques

	Total	Groupe 0 n = 132	Groupe S n = 111	p
Concentrés globulaires	11 [5 ; 21]	7 [2 ; 13]	19 [11 ; 26]	<0.001
Plasma frais congelé	9 [4 ; 16]	2 [0 ; 8]	14 [6 ; 20]	<0.001
Concentrés plaquettaires	1 [0 ; 3]	0 [0 ; 2]	2 [1 ; 5]	<0.001
Volume transfusionnel (ml/kg/j)	9.3 [4.2 ; 16]	4.4 [2.1 ; 7]	17.2 [12.1 ; 24.3]	<0.001
Evènements thrombotiques	49 (18)	22 (18)	27 (25)	0.26

Les données qualitatives sont exprimées en n (%) et les données quantitatives en médianes [IQR].

d. ANALYSE MULTIVARIEE

Les facteurs indépendants d'évènements hémorragiques majeurs sont : le score SOFA (OR 1.15 [1.04 ; 1.27], p=0.008), le BMI (OR 0.92 [0.85 ; 0.98], p=0.01), l'hémoglobine (OR 0.79 [0.68 ; 0.90], p<0.001) et la fibrinogénémie (OR 0.67 [0.52 ; 0.84], p<0.001).

Dans notre étude les évènements hémorragiques majeurs sont un facteur indépendant de mortalité (OR 2.54 IC 95 % [1,38 ; 4,66], p=0.01).

La courbe ROC de l'hémoglobine comme marqueur prédictif de complications hémorragiques majeures retrouve une aire sous la courbe de 0.68 [0.62 ; 0.74]. La valeur seuil retenue est de 7g/dl avec une sensibilité de 12.6% et une spécificité de 94.7%. (Figure 3)

La courbe ROC de la fibrinogénémie comme marqueur prédictif de complications hémorragiques majeures retrouve une aire sous la courbe de 0.67 [0.61 ; 0.73]. La valeur seuil retenue est de 1g/l avec une sensibilité de 14.4% et une spécificité de 95.5%. (Figure 4)

Tableau 4 : Analyse multivariée

	OR	IC 95%	p
SOFA	1.15	[1.04 ; 1.27]	0.008
Age	0.10	[0.98 ; 1.02]	0.78
BMI	0.92	[0.85 ; 0.98]	0.01
Hémoglobine	0.79	[0.68 ; 0.90]	<0.001
Fibrinogène	0.67	[0.52 ; 0.84]	<0.001

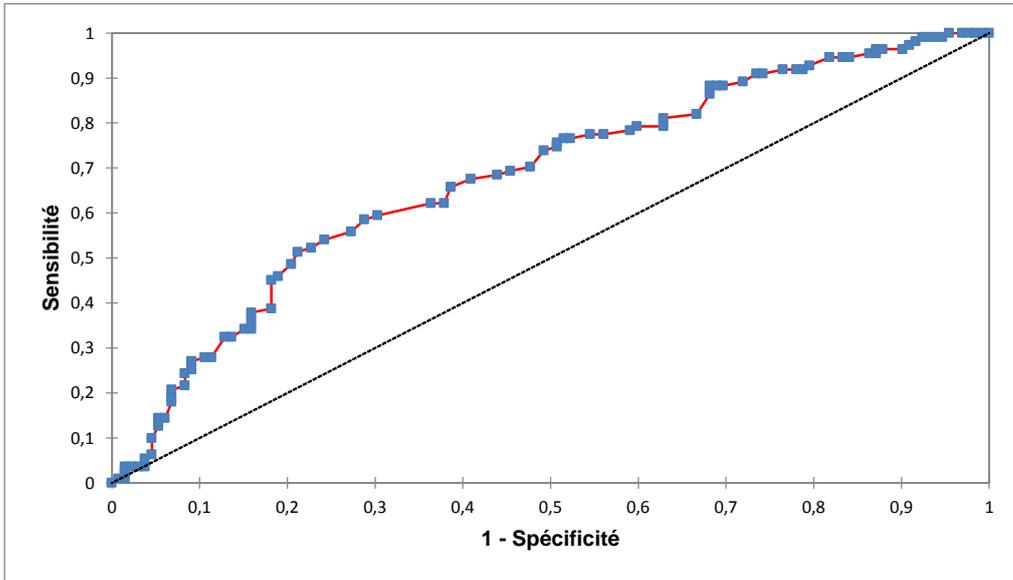


Figure 3 : Hémoglobinémie

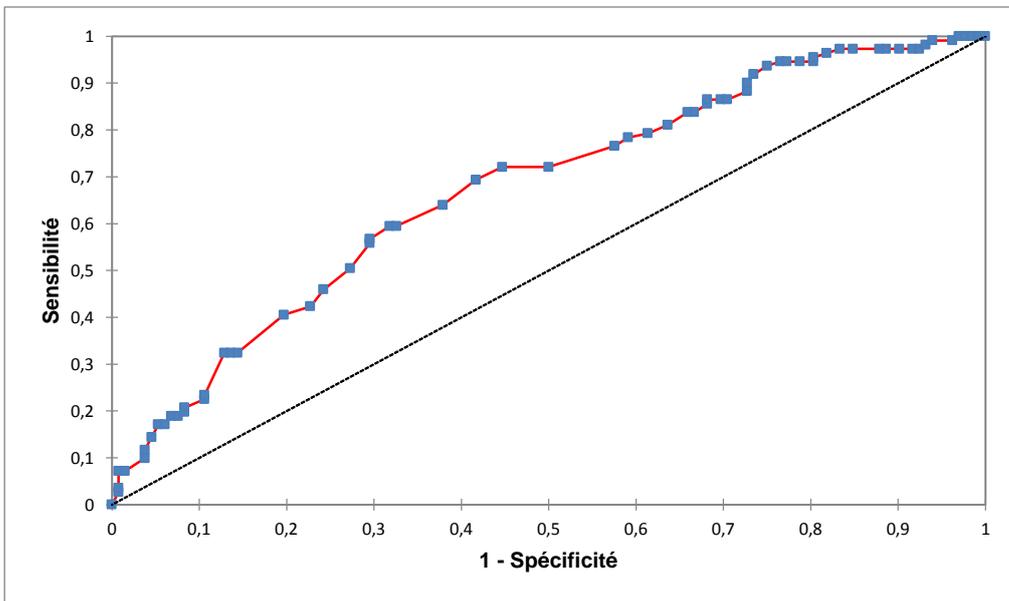


Figure 4 : Fibrinogénémie

4. DISCUSSION

Les complications hémorragiques font partie des complications les plus fréquentes chez les patients bénéficiant d'une ECMO et notamment dans sa configuration veino-artérielle. Elles varient entre 30 et 60% des patients selon les séries.^{4,14} En effet Mazetti et al., dans une étude rétrospective portant sur des ECMO veino-veineuses (48.5%) (ECMOv-v) et veino-artérielles (40.9%) retrouvent 56.1% d'évènements hémorragiques majeurs, tels que définis par l'ELSO.¹⁵ De même Aubron et al. dans une étude rétrospective bicentrique incluant majoritairement des ECMOv-a (74%) retrouvent 60% d'évènements hémorragiques majeurs, associés de manière indépendante à la mortalité.⁶ Enfin, dans une méta-analyse récente incluant 1496 patients ayant bénéficié exclusivement d'une ECMOv-a, Sy et al. rapportent 27% d'évènements hémorragiques majeurs. Néanmoins la définition retenue est différente de celle proposée par l'ELSO.¹⁶ Dans notre étude évaluant exclusivement les patients ayant bénéficié d'une ECMOv-a, nous retrouvons 46% d'évènements hémorragiques majeurs, associés de manière indépendante à la mortalité à 30 jours, ce qui est en dessous des taux décrits dans la littérature malgré l'analyse exclusive des patients sous ECMOv-a.

Les sources de saignement les plus fréquentes sont les orifices de canulation, le site chirurgical en post-cardiotomie (péricarde, plèvre), la sphère ORL, le saignement digestif, et enfin l'hémoptysie. La survenue d'un AVC hémorragique se situe entre 2.2 et 4.1%.^{6,15,17} Dans notre série nous retrouvons essentiellement un saignement au niveau du site chirurgical en post-cardiotomie pour 55% des patients et au niveau des orifices de canulation d'ECMO pour 50% des patients. Nous ne rapportons pas d'AVC hémorragique du fait possiblement d'un défaut de diagnostic sur l'absence de réalisation systématique d'un scanner cérébral et d'une limitation thérapeutique active chez les patients les plus graves.

Très peu d'études ont évalué les facteurs de risque de saignement sous ECMO. Aubron et al. rapportent comme facteur de risque de saignement un TCA allongé avant la survenue du saignement, un score APACHE III élevé et les patients ayant bénéficié d'une ECMO dans les suites d'une cardiectomie.⁶ Lotz et al., dans une étude rétrospective sur 59 patients ayant bénéficié d'une ECMOv-v et d'une ECMOv-a retrouvent comme facteurs de risque de saignement en analyse univariée un poids inférieur à 33kg, une pneumopathie fongique, une pneumopathie interstitielle et une pression inspiratoire basse. En analyse multivariée, seule la survenue d'une pneumopathie fongique était associée à un risque de saignement. Néanmoins, une des limites principales de cette étude était l'absence de distinction relative à la gravité de l'hémorragie, et tout saignement survenant durant l'assistance par ECMO a été analysé. L'autre

limite étant le faible effectif analysé pouvant expliquer l'absence apparente de causalité entre la pneumopathie fongique et le saignement.¹⁸ A notre connaissance, notre étude est la seule à avoir évalué les facteurs de risque de saignement chez les patients ayant bénéficié exclusivement d'une ECMOv-a.

Nous retrouvons dans notre série comme facteurs de risque indépendants de saignement : un score SOFA élevé, une hémoglobémie inférieure à 7g/dl, un taux de fibrinogène inférieur à 1g/l et un BMI faible.

Le score SOFA, qui prend en compte l'oxygénation, l'échelle de Glasgow, la fonction hépatique, rénale et le taux de plaquettes permet d'évaluer la dysfonction d'organe et la gravité initiale des patients de réanimation.¹⁹ Il permet également de prédire la gravité initiale chez les patients sous ECMOv-v ou v-a.^{2,20} Le fait que nous retrouvions le score SOFA comme marqueur d'évènements hémorragiques majeurs peut être expliqué par le fait qu'il prend en compte la bilirubine, marqueur de la fonction hépatique et le taux de plaquettes. Dans notre série, le taux de plaquettes et le TP étaient significativement plus bas chez les patients ayant présenté un épisode hémorragique majeur, mais aucune association n'a été retrouvée après ajustement. Néanmoins plusieurs études retrouvent une association entre un taux de plaquettes bas et un saignement intracérébral sous ECMO.^{21,22}

L'indice de masse corporelle (IMC) apparaît également dans notre étude comme marqueur indépendant d'évènements hémorragiques majeurs. Plusieurs études ont mis en évidence l'association entre un IMC faible et le saignement. Ndrepepa et al. ont mis en évidence un saignement plus important chez les patients ayant un IMC entre 14.1 et 24.8kg/m² au cours des procédures d'angioplastie coronaire.²³ Plusieurs explications sont avancées pour argumenter de tels résultats. Tout d'abord les patients ayant un IMC faible ont souvent des comorbidités associées (hépatiques, rénales, digestives...) pouvant expliquer la majoration du risque hémorragique. Par ailleurs ces patients peuvent présenter des surdosages aux antiagrégants et anticoagulants utilisés. De même Despotis et al. ont mis en évidence un risque accru de saignement chez les patients ayant un faible IMC en post-opératoire de chirurgie cardiaque. Ils suggèrent que cette relation pourrait être un biais lié au sexe des sujets ; en effet, le sexe féminin est corrélé à un état d'hypercoagulabilité préférentiellement durant la période ménopausique avec une augmentation de l'activité du facteur VII et un taux de fibrinogène accru, ce qui entrainerait une consommation accélérée des facteurs de coagulation durant la circulation extra-corporelle qui serait aggravée par une anticoagulation inadéquate.²⁴ Enfin, Lotz

et al. retrouvent en analyse univariée un poids inférieur à 33kg comme facteur de risque de saignement chez les patients bénéficiant d'une ECMOv-a ou v-v.¹⁸

Nous avons également montré qu'un taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dl était associé à un risque majeur de saignement. De même Agerstrand et al. ont mis en évidence une réduction du saignement et une mortalité identique en mettant en place un protocole restrictif de transfusion à partir d'une hémoglobine à 7g/dl chez des patients bénéficiant d'une ECMOv-v secondaire à un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).²⁵ Néanmoins aucune recommandation n'a été formulée concernant un taux minimum d'hémoglobine à maintenir pour les patients sous ECMOv-a. L'ELSO recommande uniquement de maintenir un taux d'hématocrite normal.²⁶ Dans notre centre nous transfusons généralement pour un taux d'hémoglobine inférieur à 8g/dl. La mise en évidence d'un seuil pour ces patients au sein d'une cohorte spécifique et large pourrait permettre de modifier les pratiques et d'optimiser ainsi la coagulation en maintenant un taux minimum d'hématocrite, sans avoir recours à une stratégie transfusionnelle large, délétère pour les patients de réanimation.²⁷

Notre étude a montré que l'hypofibrinogénémie à partir de 1g/l avait un lien indépendant avec les événements hémorragiques majeurs. Cette constatation n'est pas étonnante en considérant la physiologie de la coagulation et la prise en charge de l'état de choc hémorragique, mais elle n'est pas retrouvée dans la littérature en ce qui concerne les ECMO. Pillai et al. montrent que le taux de fibrinogène en péri-opératoire de chirurgie cardiaque est la donnée ayant la meilleure valeur prédictive de risque de complications hémorragiques post-opératoires.²⁸ De plus Li et al. ont prouvé dans une méta-analyse regroupant 8 études randomisées contrôlées que l'administration de fibrinogène en péri-opératoire de chirurgie cardiaque diminuait le taux de transfusion sanguine.²⁹ Cette pratique est d'autant plus légitime que Maeda et al. ont pu démontrer une sécurité d'emploi dans l'administration du fibrinogène en chirurgie cardiaque.³⁰ Malgré l'absence de littérature traitant le sujet du fibrinogène pour les ECMO, de façon probablement empirique l'ELSO recommande une supplémentation lorsque le taux de fibrinogène plasmatique est inférieur à 1,5g/l.¹³

Nous avons montré que les patients qui bénéficiaient d'une ECMOv-a dans les suites d'une cardiectomie avaient une incidence plus élevée d'événements hémorragiques majeurs comme décrit dans plusieurs études.^{6,31} Néanmoins nous n'avons pas retrouvé d'association en analyse multivariée.⁶ Ceci est probablement dû à une activation initiale de l'inflammation et de la coagulation suivie d'une fibrinolyse. Cette activation de la coagulation a pour conséquence

une consommation des facteurs de la coagulation et une activation plaquettaire, réduisant ainsi les capacités du système procoagulant lors de la mise en place de l'ECMO.³²

Notre étude présente cependant quelques limites. Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, reflétant notre prise en charge. Nous n'avons également pas évalué les doses d'héparine, le TCA et le taux d'anti Xa spécifique de l'héparine non fractionnée avant chaque épisode hémorragique. Cela aurait pu éventuellement mettre en évidence un surdosage, mais le TCA avant la mise en place des ECMO ne présentait pas de différence significative entre les 2 groupes. Néanmoins, du fait d'une cohorte large, de la spécificité concernant l'analyse uniquement des ECMOv-a, des résultats obtenus qui sont cohérents avec les facteurs de risque de saignement, nous pouvons utiliser nos conclusions afin de prévenir et d'optimiser la survenue et la prise en charge des complications hémorragiques des patients sous ECMOv-a.

THESE SOUTENUE PAR M. ABBAD Xavier.....

CONCLUSIONS

L'ECMO permet la prise en charge des défaillances cardio-circulatoires, notamment dans les chocs cardiogéniques, les défaillances myocardiques post cardiectomie et les arrêts cardiaques réfractaires. Néanmoins elle est associée à un risque hémorragique important pouvant majorer la mortalité de ces patients. Les principaux facteurs associés à ces événements hémorragiques majeurs retrouvés dans notre étude sont : un score SOFA élevé, un BMI faible, un taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dl et une hypofibrinogénémie en dessous de 1g/l. Une gestion plus efficace et plus rapide des facteurs que l'on peut contrôler, tel que le fibrinogène et le taux d'hémoglobine, pourrait permettre une réduction du saignement et une éventuelle réduction de la mortalité chez les patients bénéficiant d'une ECMO. Une étude plus large est nécessaire afin de confirmer nos résultats.

Le Président du jury,

23/08/2018

Pr. B. BOUHENAD



Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 24 Août 2018
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

BIBLIOGRAPHIE

1. Ariyaratnam P, McLean LA, Cale ARJ, Loubani M. Extra-corporeal membrane oxygenation for the post-cardiotomy patient. *Heart Fail Rev.* 2014;19(6):717-725. doi:10.1007/s10741-014-9428-9
2. Dangers L, Bréchet N, Schmidt M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Decompensated Heart Failure. *Crit Care Med.* 2017;45(8):1359-1366. doi:10.1097/CCM.0000000000002485
3. Ellouze O, Vuillet M, Perrot J, et al. Comparable Outcome of Out-of-Hospital Cardiac Arrest and In-Hospital Cardiac Arrest Treated With Extracorporeal Life Support. *Artif Organs.* 2018;42(1):15-21. doi:10.1111/aor.12992
4. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc.* 2013;15(3):172-178.
5. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Critical Care.* 2013;17:R73. doi:10.1186/cc12681
6. Aubron C, DePuydt J, Belon F, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care.* 2016;6. doi:10.1186/s13613-016-0196-7
7. Lamb KM, Cowan SW, Evans N, et al. Successful management of bleeding complications in patients supported with extracorporeal membrane oxygenation with primary respiratory failure. *Perfusion.* 2013;28(2):125-131. doi:10.1177/0267659112464096
8. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care.* 2016;20(1):387. doi:10.1186/s13054-016-1570-4
9. Raiten JM, Wong ZZ, Spelde A, Littlejohn JE, Augoustides JGT, Gutsche JT. Anticoagulation and Transfusion Therapy in Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2017;31(3):1051-1059. doi:10.1053/j.jvca.2016.08.011
10. Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Medicine.* 2012;38(1):62-68. doi:10.1007/s00134-011-2370-6
11. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation—Hemostatic Complications. *Transfusion Medicine Reviews.* 2015;29(2):90-101. doi:10.1016/j.tmr.2014.12.001
12. Ellouze O, Lamirel J, Perrot J, et al. Extubation of patients undergoing extracorporeal life support. A retrospective study. *Perfusion.* July 2018;267659118791072. doi:10.1177/0267659118791072
13. ELSO Anticoagulation Guideline 2014
<https://www.else.org/Portals/0/Files/elseanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf>

14. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, et al. Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Treatment of Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest: A Meta-Analysis of 1,866 Adult Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014;97(2):610-616. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.09.008
15. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, et al. Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016;101(2):682-689. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.07.046
16. Sy E, Sklar MC, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*. 2017;39:87-96. doi:10.1016/j.jcrc.2017.02.014
17. ELSO International Summary January 2017
<https://www.else.org/Portals/0/Files/Reports/2017/International%20Summary%20January%202017.pdf>
18. Lotz C, Streiber N, Roewer N, Lepper PM, Muellenbach RM, Kredel M. Therapeutic Interventions and Risk Factors of Bleeding During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2017;63(5):624-630. doi:10.1097/MAT.0000000000000525
19. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710.
20. Cheng Y-T, Wu M-Y, Chang Y-S, Huang C-C, Lin P-J. Developing a simple preinterventional score to predict hospital mortality in adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30). doi:10.1097/MD.00000000000004380
21. Kasirajan V, Smedira NG, McCarthy JF, Casselman F, Boparai N, McCarthy PM. Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(4):508-514.
22. Fletcher Sandersjö A, Bartek J, Thelin EP, et al. Predictors of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation: an observational cohort study. *J Intensive Care*. 2017;5. doi:10.1186/s40560-017-0223-2
23. Ndrepepa G, Fusaro M, Cassese S, Guerra E, Schunkert H, Kastrati A. Relation of body mass index to bleeding during percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2015;115(4):434-440. doi:10.1016/j.amjcard.2014.11.022
24. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW, Spitznagel E, Lappas DG. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 1996;82(1):13-21.
25. Agerstrand CL, Burkart KM, Abrams DC, Bacchetta MD, Brodie D. Blood conservation in extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(2):590-595. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.08.039

26. ELSO Guidelines General All ECLS Version 1_4
https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS%20Version%201_4.pdf
27. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-417. doi:10.1056/NEJM199902113400601
28. Pillai RC, Fraser JF, Ziegenfuss M, Bhaskar B. The Influence of Circulating Levels of Fibrinogen and Perioperative Coagulation Parameters on Predicting Postoperative Blood Loss in Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study: Role of fibrinogen in perioperative bleeding, a prospective observational study. *Journal of Cardiac Surgery*. 2014;29(2):189-195. doi:10.1111/jocs.12255
29. Li J-Y, Gong J, Zhu F, et al. Fibrinogen Concentrate in Cardiovascular Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2018;127(3):612-621. doi:10.1213/ANE.00000000000003508
30. Maeda T, Miyata S, Usui A, et al. Safety of Fibrinogen Concentrate and Cryoprecipitate in Cardiovascular Surgery: Multicenter Database Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. June 2018. doi:10.1053/j.jvca.2018.06.001
31. Werho DK, Pasquali SK, Yu S, et al. Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(3):276-288. doi:10.1097/PCC.0000000000000345
32. Hartmann M, Sucker C, Boehm O, Koch A, Loer S, Zacharowski K. Effects of Cardiac Surgery on Hemostasis. *Transfusion Medicine Reviews*. 2006;20(3):230-241. doi:10.1016/j.tmr.2006.03.003

TITRE DE LA THESE :

EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE DE SAIGNEMENT DES PATIENTS SOUS ECMO VEINO-ARTERIELLE

AUTEUR : Xavier ABBAD

RESUME :

Introduction : L'ECMO veino artérielle (ECMOv-a) est une technique d'assistance cardiocirculatoire utilisée principalement dans la prise en charge des chocs cardiogéniques, des arrêts cardio-respiratoires réfractaires et des défaillances cardiaques post-cardiotomies. La complication hémorragique est fréquente, et liée de façon statistiquement significative à la mortalité. L'objectif de notre étude était d'établir une liste des facteurs de risque d'évènements hémorragiques majeurs des patients adultes sous ECMOv-a.

Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Tous les patients ayant bénéficié d'une ECMOv-a entre le 20 avril 2006 et le 27 décembre 2016 dans l'Unité d'Anesthésie, de Réanimation Cardiaque et d'Assistance Circulatoire du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon ont été inclus. Nous avons réparti les effectifs en 2 groupes : groupe 0 (aucun évènement hémorragique majeur) et groupe S (évènement hémorragique majeur) en fonction de la quantité de transfusion sanguine. Les données anamnestiques, cliniques et biologiques ont été recueillies.

Résultats : 243 patients ont été inclus dans notre étude. 47% des patients ont présenté des évènements hémorragiques majeurs, avec une corrélation indépendante au taux de mortalité.

Les facteurs de risque mis en évidence en analyse multivariée sont : un score SOFA élevé, un BMI faible, un taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dl et une hypofibrinogénémie en dessous de 1g/l.

Conclusion : Les complications hémorragiques des patients sous ECMOv-a augmentent l'incidence de la mortalité. La mise en évidence de ces facteurs de risque peut permettre d'optimiser la prise en charge et de réduire secondairement l'incidence des évènements hémorragiques au cours des ECMOv-a.

MOTS CLES : EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION, ECMO, EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT, ECLS, HEMORRAGIE, SAIGNEMENT, MORTALITE.