

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évolution du débit de filtration glomérulaire après implantation
d'une ECMO veino-veineuse : présentation de la cohorte lilloise**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2021 à 14h
au Pôle Formation
par **Samuel HENRI**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Raphael FAVORY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Julien POISSY

Monsieur le Docteur François PROVOT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Thibault DUBURCQ

Table des matières

Liste des abréviations	5
Résumé	7
Introduction	9
Matériel et méthode	12
Cadre de l'étude et participants.....	12
Objectifs de l'étude.....	13
Recueil des données.....	14
Schéma de recueil et temporalité	14
Données collectées	16
Gestion de l'ECMO V-V.....	19
Implantation	19
Stratégie ventilatoire	20
Surveillance biologique.....	20
Aspects éthiques et légaux	20
Analyses statistiques.....	21
Résultats	22
Discussion.....	33
Conclusion	39
Bibliographie	40
Annexe.....	43

Liens d'intérêts

Le candidat et le Directeur de Thèse déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec le travail présenté.

Liste des abréviations

APRV: *Airway Pressure Release Ventilation*;

COVID: *COrona Vlrus Disease*;

DFG : débit de filtration glomérulaire ;

DV : décubitus ventral ;

ECMO : membrane d'oxygénation extracorporelle / *ExtraCorporeal Membrane Oxygénation* ;

ECMO V-A : membrane d'oxygénation extracorporelle veino-artérielle ;

ECMO V-V : membrane d'oxygénation extracorporelle veino-veineuse ;

EER : épuration extra-rénale / *RRT : Renal Replacement Therapy* ;

ELSO: *Extracorporeal Life Support Organization*;

FiO₂ : fraction inspirée en oxygène ;

FmO₂ : fraction d'oxygène délivrée par la membrane d'oxygénation ;

HTA : hypertension artérielle ;

IMC : indice de masse corporel ;

IGS II : indexe de gravité simplifié II / *SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II*;

IRA : insuffisance rénale aiguë / *AKI : Acute Kidney Injury*;

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*;

PAm : pression artérielle moyenne ;

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ;

PEP : pression expiratoire positive / *PEEP : Positive End Expiratory Pressure* ;

Pcrête : pression de crête ;

PRESERVE: *PRedicting dEath for SEvere ARDS on VV-ECMO*;

PRESET-Score: *PREdiction of Survival on ECMO Therapy-Score*;

Pplat : pression de plateau ;

RESP: *Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction*;

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2;

SDRA : *Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë / ARDS : Acute Respiratory Distress Syndrome*;

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*;

VAC : ventilation assistée contrôlée ;

VILI: *Ventilation Induced Lung Injury*;

VSAI : ventilation spontanée avec aide inspiratoire ;

ΔP : Pression motrice.

Résumé

Introduction : L'insuffisance rénale aiguë, se développant chez les patients de réanimation atteints de SDRA, est associée à une morbi-mortalité importante. Les conséquences de l'implantation d'une ECMO V-V sur la fonction rénale sont encore non complètement élucidées. L'objectif principal de cette étude était d'analyser l'évolution du DFG suivant l'implantation d'une ECMO V-V.

Matériels et méthodes : Étude observationnelle rétrospective monocentrique dans le cadre d'une étude multicentrique (KUNGFU ECMO « *Kidney Upgrades Net Glomerular Filtration Under Extra Corporeal Membrane Oxygenation* »). Les caractéristiques démographiques des patients, ainsi que les variables cliniques et biologiques étaient recueillies par période de 24h de J-2 à J+3, J0 étant défini comme le jour de pose de l'ECMO V-V.

Résultats : Du 1^{er} janvier 2020 au 31 décembre 2020, 20 patients étaient inclus dans l'étude. Il n'était pas retrouvé de variation significative du DFG après implantation de l'ECMO V-V. Cinq patients [25%] nécessitaient le recours à une EER après la mise sous ECMO V-V. Le groupe des patients dialysés avait une PEP plus élevée (18 cmH₂O [14-19] contre 8 [4-12] cmH₂O ; p=0,006) et une pression motrice plus basse (14 cmH₂O [11-17] contre 20 cmH₂O [15-24] ; p=0,04) en comparaison avec le groupe des patients non dialysés, avant implantation de l'ECMO et dans les 72 heures suivantes. La mortalité à l'hôpital était plus élevée dans le groupe des patients dialysés (100%) par rapport au groupe des patients non dialysés (53,3%).

Conclusion : Notre étude ne retrouvait pas de variation significative du DFG après implantation de l'ECMO V-V. Un niveau de PEP élevé était associé à la survenue d'une IRA avec recours à une EER. Ces résultats seront à confirmer par l'analyse de la cohorte multicentrique KUNGFU ECMO.

Abstract

Introduction: Acute Kidney Injury (AKI) in ICU patients presenting an Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is associated with high morbidity and mortality. The impact of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (V-V ECMO) on renal function are not yet fully explained. The main objective of this study was to analyze the evolution of the Glomerular Filtration Rate (GFR) following the implantation of a V-V ECMO.

Methods: Single-center retrospective observational study as a part of a multicenter study (KUNGFU ECMO « *Kidney Upgrades Net Glomerular Filtration Under Extra Corporeal Membrane Oxygenation* »). Patient's demographics, clinical and biological data were collected on 24h periods, from Day-2 to Day+3, Day 0 being the day on which the V-V ECMO was applied.

Results: From January 1st 2020, to December 31st 2020, 20 patients were included in the study. No significant variation of the GFR was found after V-V ECMO implantation. Five patients [25%] required Renal Replacement Therapy (RRT) after V-V ECMO implantation. The dialysis patients' group had a significantly higher Positive End Expiratory Pressure (PEEP) (median at 18 cmH₂O [14-19] vs. 8 [4-12] cmH₂O; p=0.006) and of a lower driving pressure (median at 14 cmH₂O [11-17] vs 20 cmH₂O [15-24]; p=0.04) compared to the non-dialysis patients' group, before V-V ECMO implantation and following the next 72 hours. Hospital mortality was higher in the dialysis patients' group (100%) than the non-dialysis patients' group (53.3%).

Conclusion: Our study did not find any significant variation of GFR after V-V ECMO implantation. A high PEEP was significantly associated with the development of AKI requiring RRT. Those results will require confirmation by the analysis of the multicenter cohort, KUNGFU ECMO.

Introduction

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) concerne 10% des patients de réanimation et s'accompagne d'une mortalité importante (1). En effet, la mortalité en réanimation est d'environ 35% et la mortalité hospitalière de 40%, toutes deux augmentant avec la sévérité du SDRA (1). Le SDRA s'accompagne également d'une morbidité importante pouvant se traduire notamment par une limitation des activités physiques et de la qualité de vie à 5 ans de l'épisode aigu (2).

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une pathologie fréquente en réanimation, survenant chez 30 à 60% des patients (3). En plus de la surmortalité induite en réanimation (4), les complications au long court sont représentées par un risque accru d'insuffisance rénale chronique, de maladie cardiovasculaire, de récurrence d'épisodes d'IRA et d'une surmortalité à long terme (5).

L'IRA en réanimation est souvent d'origine multifactorielle (6). Les patients atteints de SDRA présentent un risque accru de développer une IRA, a fortiori quand ils nécessitent une ventilation mécanique invasive, avec une incidence allant de 25 à 60% (7,8). Chez les patients atteints de SDRA, la survenue d'une IRA peut être favorisée par la circulation de médiateurs pro-inflammatoires (9), l'hypoxémie (10) et les stratégies ventilatoires s'accompagnant d'une augmentation des pressions intra-thoraciques et de défaillance ventriculaire droite (11).

Depuis l'étude EOLIA (ECMO to rescue Lung Injury in severe ARDS) qui retrouvait une tendance non significative à la réduction de la mortalité à 60 jours en faveur de l'utilisation de l'ECMO veino-veineuse (membrane d'oxygénation extracorporelle, *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) par rapport à une stratégie conventionnelle de prise en charge de patients atteints de SDRA sévère (12), l'ECMO V-V tend à être plus fréquemment proposée comme en témoigne le registre mondial de l'ELSO

(Extracorporeal Life Support Organization). Chez les patients sous ECMO V-V, l'incidence de l'IRA nécessitant le recours à l'épuration extra-rénale (EER) est estimée à 37% (13). Ces patients présentent une mortalité hospitalière estimée à 68% (13), majorée par rapport aux patients non épurés. Cependant, dans l'étude EOLIA, le nombre de jours sans IRA ni EER était significativement plus élevé chez les patients du groupe ECMO (12). On peut alors supposer que l'ECMO V-V pourrait limiter le risque de survenue de l'insuffisance rénale aiguë au cours du SDRA sévère en permettant une correction de l'hypoxémie et une stratégie ventilatoire ultra-protectrice avec baisse des pressions intra-thoraciques, limitant ainsi le risque de défaillance cardiaque droite.

La fonction primaire du rein est d'assurer un débit de filtration glomérulaire (DFG). Le DFG est défini selon la formule suivante :

$$\text{DFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = K_f \times [(P_{\text{artériole}} - P_{\text{veine}}) - \Delta\pi]$$

Où K_f est le coefficient de filtration, $P_{\text{artériole}}$ est la pression des artérioles rénales, P_{veine} est la pression des veines rénales et $\Delta\pi$ est le gradient de pression oncotique entre l'artériole et la veine rénale.

Le DFG dépend donc du gradient de pression (ΔP) entre les artérioles rénales provenant de l'aorte et les veines rénales drainées par la veine cave inférieure. Or, le fonctionnement de l'ECMO V-V implique un drainage sanguin à pression négative depuis le territoire cave inférieur, entraînant alors une baisse de pression dans les veines rénales. On peut donc émettre l'hypothèse que l'implantation d'une ECMO V-V entraînerait une diminution de P_{veine} ayant pour conséquence une augmentation de ΔP et donc une augmentation du DFG.

Connaître l'évolution du DFG chez les patients sous ECMO V-V est une première étape à la compréhension des interactions de l'ECMO V-V sur la fonction rénale. C'est l'objectif principal de l'étude observationnelle « *Kidney Upgrades Net Glomerular Filtration Under Extra Corporeal Membrane Oxygenation* » (KUNGFU ECMO) à laquelle notre centre a participé. Nous présentons dans ce travail la cohorte de patients lillois ayant été inclus dans cette étude multicentrique.

Matériel et méthode

Cadre de l'étude et participants

Étude de cohorte observationnelle rétrospective monocentrique menée dans le service de Médecine Intensive et Réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire de Lille entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2020.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients majeurs hospitalisés en réanimation pour un SDRA, toutes causes confondues
- présentant une indication à la pose d'une ECMO V-V par voie fémoro-jugulaire selon les critères définis dans l'étude EOLIA (12) :
 - o rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 50$ mmHg pendant plus de 3h
 - o rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 80$ mmHg pendant plus de 6h
 - o $\text{pH} < 7,25$ avec $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg pendant plus de 6h
- pour lesquels les données biologiques suivantes étaient disponibles sur au moins 3 des 5 jours de recueil (entre J-2 et J+3 de la pose) et au cours de la même journée :
 - o un ionogramme sanguin et urinaire
 - o un recueil de la diurèse des 24h

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- patient mineur ou majeur placé sous mesure de protection juridique,
- opposition à l'utilisation des données dans le cadre d'un protocole de recherche, exprimée par le patient ou son représentant légal,
- patient atteint d'une insuffisance rénale chronique dialysée préexistante,

- recours à une technique d'EER lors du séjour en réanimation, quel qu'en soit le motif, avant la pose de l'ECMO V-V,
- pose d'une ECMO V-V par une mono-canule double lumière,
- pose d'une ECMO veino-artérielle (ECMO V-A) avant mise sous ECMO V-V ou conversion d'une ECMO V-V en V-A,
- pose d'ECMO V-V par l'unité mobile d'assistance circulatoire (UMAC) en dehors du service de Médecine Intensive et Réanimation du CHRU de Lille (données non disponibles avant implantation),
- décès au cours de la période de suivi de J-2 à J+3.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'analyser l'évolution du DFG de J-2 à J+3 de la pose d'ECMO V-V.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de :

- décrire les caractéristiques démographiques de la population étudiée ,
- décrire les paramètres ventilatoires, les prises en charge thérapeutiques adjuvantes et les principales complications avant implantation de l'ECMO V-V,
- décrire l'incidence de l'IRA nécessitant le recours une EER dans notre population,
- comparer les groupes de patients dialysés et non dialysés sous ECMO V-V à la recherche de facteurs prédictifs de survenue d'une IRA nécessitant le recours à une EER,
- décrire le devenir de la population générale et les complications après implantation de l'ECMO V-V.

Recueil des données

Les données ont été recueillies depuis le logiciel du service de Médecine Intensive et Réanimation du CHU de Lille, ICCA (*IntelliSpace Critical Care and Anesthesia*, Philips Healthcare, version J.01.00), ainsi que le logiciel Sillage (SIB, version 19.2.0.5.3-017).

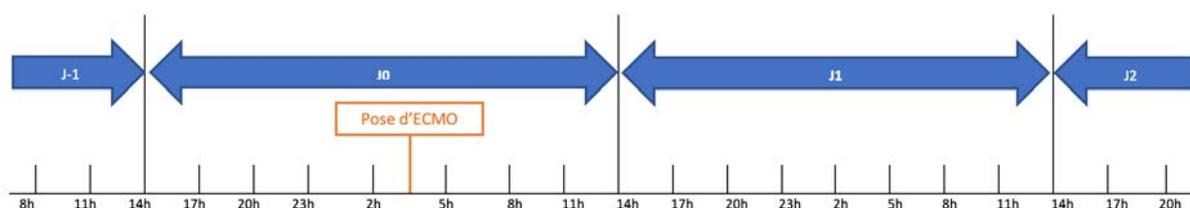
Schéma de recueil et temporalité

La période de recueil s'étendait de J-2 à J+3, où le J0 correspondait au jour d'implantation de l'ECMO V-V.

La période de recueil était divisée en ensembles de 24h correspondant aux périodes de recueil consignées dans le dossier patient (« pancarte »), fixées dans notre centre de 14h à 14h le lendemain. Les « jours » n'étaient donc pas définis par leur date civile, mais par la tranche de recueil correspondante.

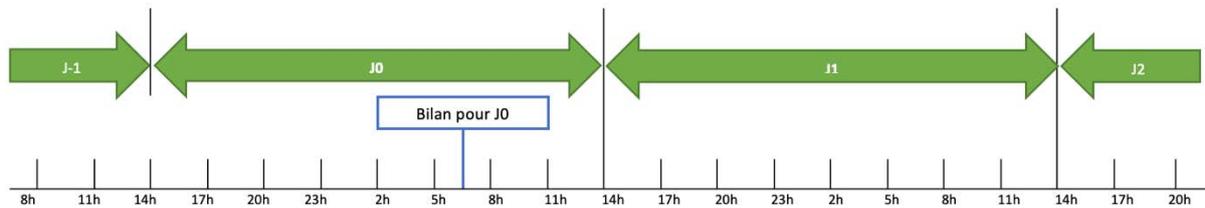
Par exemple : le J0 correspondait aux 24 heures encadrant l'instant où l'ECMO V-V était implantée et déclarée fonctionnelle, tel que représenté sur la **Figure 1**.

Figure 1 : Schéma de recueil des données



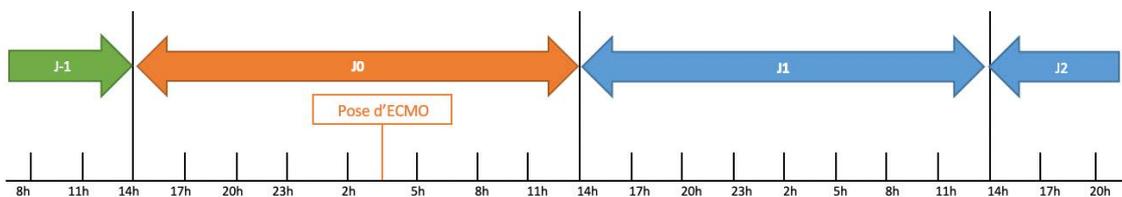
Pour les données biologiques, c'est le bilan biologique du matin ayant lieu sur la période de 24h qui était considéré (comme indiqué sur la **Figure 2**).

Figure 2 : Schéma de recueil des analyses biologiques



Les variables avant implantation de l'ECMO V-V, c'est-à-dire la moyenne entre J-1 et J-2, les caractéristiques à J0 (dans les 24h encadrant la pose de l'ECMO V-V comme décrit ci-dessus) et les caractéristiques dites après pose de l'ECMO V-V (moyenne entre J+1, J+2 et J+3), étaient rapportées comme illustré sur la **Figure 3** :

Figure 3 : Exploitation des données recueillies



Avant pose d'ECMO		Pose de l'ECMO	Après pose d'ECMO		
J-2	J-1	J0	J+1	J+2	J+3
Moyenne des données recueillies sur les 48h		Moyenne des données sur 24h	Moyenne des données recueillies sur les 72h		

Données collectées

Les données suivantes étaient recueillies :

- caractéristiques démographiques : âge, taille (cm) et poids (kg) permettant le calcul de l'indice de masse corporel (IMC, kg/m²), sexe.
- antécédents médicaux.
- étiologie du SDRA, date d'entrée à l'hôpital et en réanimation, date de l'intubation, date de l'implantation et de l'explantation de l'ECMO V-V.
- scores de gravité (définis en annexe) : KDIGO, IGS II, SOFA, PRESET-Score, RESP, PRESERVE.
- statut néphrologique avant et après implantation :
 - o diurèse des 24h (mL/24h),
 - o créatinine sanguine et urinaire (mg/L)
 - o urée sanguine (g/L)
 - o emploi de diurétique (dose totale par 24h)
 - o DFG (mL/min/1,73 m²) estimé à partir de la formule suivante :
$$\text{DFG (mL/min/1,73 m}^2) = \frac{\text{créatinine urinaire (mg/L) x diurèse (mL/24h)}}{\text{créatinine plasmatique (mg/L)}} \div 1440$$

1440 permettant la conversion des 24h en minutes.
- statut hémodynamique avant et après implantation :
 - o pression artérielle moyenne en mmHg (recueil de la valeur la plus haute et la plus basse sur 24h, exprimée en moyenne)
 - o la dose de catécholamines (recueillie sur une moyenne par 24h) : DOBUTAMINE (µg/kg/min), NORADRENALINE (mg/h) et ADRENALINE (mg/h)
 - o volume total de remplissage vasculaire en mL/24h

- caractéristiques ventilatoires avant et après implantation (recueillie sur une moyenne par 24h) :
 - o la fraction inspirée en oxygène délivrée par le respirateur en % (FiO₂)
 - o volume courant rapporté au poids idéal théorique en mL/kg (Vt PIT)
 - o fréquence respiratoire en cycles/min (FR)
 - o pression expiratoire positive en cmH₂O (PEP)
 - o pression de plateau en cmH₂O (Pplat)
 - o pression de crête en cmH₂O (Pcrête)
 - o pression motrice (ΔP) en cmH₂O, calculée selon la formule suivante :

$$\Delta P = P_{\text{plat}} - \text{PEP}$$
- thérapeutiques spécifiques au SARS-CoV-2 :
 - o traitements antiviraux : Lopinavir-Ritonavir, Chloroquine, Remdesivir
 - o corticothérapie systémique
- paramètres de l'ECMO V-V (valeur moyennée sur les 72h après implantation) :
 - o fraction en oxygène délivrée par la membrane d'oxygénation en % (FmO₂, recueillie sur une moyenne par 24h)
 - o débit de circulation en L/min (recueillie sur une moyenne par 24h)
 - o débit de gaz frais dit « balayage » en L/min (recueillie sur une moyenne par 24h)
- complications avant implantation de l'ECMO V-V :
 - o IRA
 - o embolie pulmonaire
 - o pneumothorax
 - o co-infection bactérienne documentée
 - o arrêt cardiorespiratoire

- données biologiques avant implantation de l'ECMO V-V
- nombre de jours en réanimation et à l'hôpital
- nombre de jours sous :
 - o catécholamines
 - o ventilation mécanique
 - o ECMO V-V
- devenir des patients :
 - o sevrage de l'ECMO V-V
 - o recours à une trachéotomie
 - o mortalité en réanimation, à l'hôpital, à J28, M3 et M6
 - o décision de limitations des thérapeutiques actives
- complications après implantation de l'ECMO V-V :
 - o accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique
 - o neuromyopathie de réanimation
 - o hémorragiques avec nécessité de recours à un support transfusionnel en concentré érythrocytaire, concentré plaquettaire et/ou plasma frais congelé
 - o thromboemboliques (embolie pulmonaire et/ou thrombose veineuse profonde prouvées par une imagerie dédiée)
 - o nécessité d'un changement de membrane au cours du séjour, ainsi que son indication :
 - insuffisance d'oxygénation de la membrane, définie par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FmO}_2 < 250 \text{ mmHg}$ (où FmO_2 correspond à la fraction d'oxygène délivrée par la membrane d'oxygénation)
 - thrombose du circuit

- syndrome de Willebrand acquis
- défaillance de la pompe du circuit
- présence d'une hémolyse massive, définie par une hémoglobine plasmatique > 500 mg/L
- arrêt cardiorespiratoire
- infection documentée

Gestion de l'ECMO V-V

Implantation

L'ECMO V-V était implantée par voie percutanée sous contrôle échographique selon la technique de Seldinger (14,15). Sauf contre-indication anatomique, une canule d'admission large (23-29 Fr) était insérée dans la veine fémorale commune et une canule de réinjection (17-21 Fr) était insérée dans la veine jugulaire interne. Le débit de l'ECMO était adapté pour obtenir une saturation en oxygène à 90% ou plus. La position des canules était contrôlée par échocardiographie en per-procédure, puis par une radiographie thoracique en post-procédure.

Pour les patients déjà hospitalisés dans le service de Médecine Intensive et Réanimation du CHU de Lille, l'implantation était réalisée par un chirurgien cardio-vasculaire ou un réanimateur formé à la procédure. Pour les patients hospitalisés dans un autre service de réanimation de la région présentant une indication à la pose d'une ECMO V-V, l'Unité Mobile d'Assistance Circulatoire était déployée et l'ECMO V-V était implantée par un chirurgien cardio-vasculaire sur place avant le transfert. Après stabilisation respiratoire et hémodynamique, le patient était transféré dans notre service pour la suite de la prise en charge.

Stratégie ventilatoire

Une stratégie de ventilation dite « ultra-protectrice » était adoptée après implantation de l'ECMO V-V selon les recommandations suivantes :

- un volume courant (V_t) inférieur ou égal à 4 ml/kg de poids idéal théorique,
- une fréquence respiratoire (FR) inférieure à 20 cycles/min
- une pression motrice (ΔP) inférieure ou égale à 14 cmH₂O.

Des séances de décubitus ventral (DV) pouvaient être poursuivies sous ECMO V-V, à la discrétion du clinicien en charge du patient.

Surveillance biologique

L'hémoglobine libre plasmatique, l'haptoglobine et la recherche de schizocytes étaient contrôlées quotidiennement pour monitorer le risque d'hémolyse mécanique. Les seuils transfusionnels étaient définis comme suit :

- pour les concentrés érythrocytaires : 7 à 8 g/dL d'hémoglobine, majoré à 10 g/dL en cas d'hypoxémie persistante.
- pour les concentrés plaquettaires : 50 G/L, augmenté à 100 G/L en cas de complication hémorragique.

Une anticoagulation systémique par héparine non fractionnée était administrée en perfusion continue après un bolus de 50 à 100 UI/kg. Les objectifs de l'activité anti-Xa étaient fixés entre 0,3 et 0,5 UI/mL mais pouvaient être diminués en cas de complication hémorragique.

Aspects éthiques et légaux

Les patients hospitalisés dans le service de Médecine Intensive et Réanimation du CHU de Lille recevaient une notice d'information expliquant que leurs données,

consignées dans le dossier médical, pouvaient être utilisées, de façon anonyme, à des fins de recherche clinique. Ils étaient également informés de la possibilité de s'opposer à l'exploitation de leurs données. Ces informations étaient délivrées à la personne de confiance du patient dans les situations où la communication était impossible avec le patient lui-même.

Du fait de son caractère rétrospectif, le développement de ce travail n'influçait pas la prise en charge globale des patients inclus dans l'étude. Un avis favorable était reçu du Comité d'éthique de la Société de Réanimation en Langue Française le 01/02/2021 (référence : CE SRLF 21-11). Le promoteur de l'étude avait obtenu une autorisation de la CNIL dans le cadre de l'application de l'article 54 de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

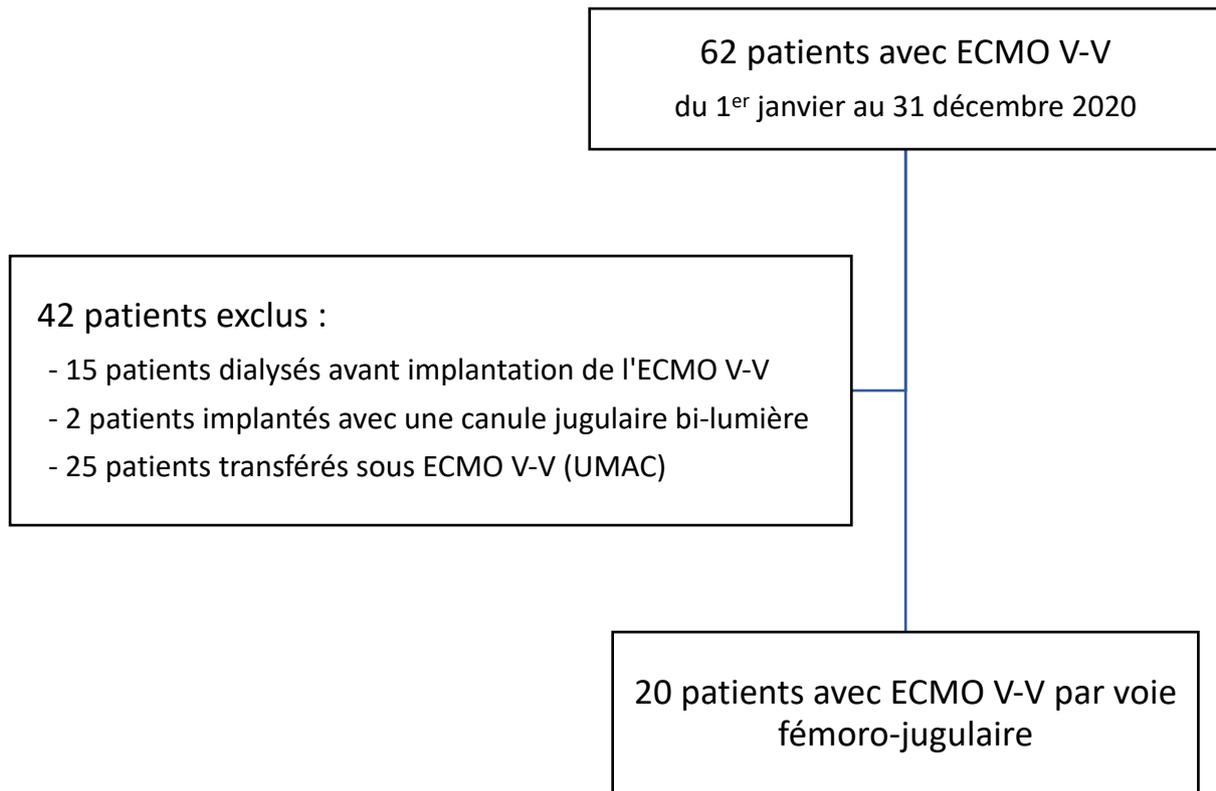
Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient exprimées en médiane [intervalle interquartile]. Les variables qualitatives étaient exprimées en valeur absolue [pourcentage]. L'évolution quotidienne du DFG de J-2 à J+3 de l'implantation de l'ECMO V-V était représentée par analyse de variance non-paramétrique selon un test de Friedman avec correction de Dunn pour les comparaisons multiples. La comparaison des moyennes de DFG 48h avant et 72h après implantation de l'ECMO V-V était réalisée selon un test non-paramétrique de Wilcoxon. La comparaison des deux groupes de patients (dialysés et non dialysés) était réalisée selon un test non-paramétrique de Mann-Whitney. Toutes les analyses étaient réalisées selon un risque α bilatéral fixé à 5% par le logiciel GraphPad Prism® 6 (San Diego, CA).

Résultats

Du 1^{er} janvier 2020 au 31 décembre 2020, 62 patients ont été implantés d'une ECMO V-V dans le cadre d'un SDRA. Le flow chart de l'étude est représenté par la **Figure 4**.

Figure 4 : Flow chart



ECMO V-V : membrane d'oxygénation extracorporelle veino-veineuse ; UMAC : unité mobile d'assistance circulatoire

Les caractéristiques globales de la population et les données biologiques avant implantation de l'ECMO V-V sont présentées dans les **Tableaux 1 et 2**.

Tableau 1 : Caractéristiques globales de la population étudiée

	Population totale (n = 20)
Age (année)	61 [53-66]
Sexe masculin	18 [90%]
IMC (kg/m ²)	29,3 [25,6-31,7]
Étiologie du SDRA	
Pneumopathie non documentée	1 [5%]
Bronchospasme réfractaire	1 [5%]
COVID-19	18 [90%]
Comorbidités	
HTA	8 [40%]
Cardiopathie ischémique	2 [10%]
Hépatopathie chronique	3 [15%]
Diabète	6 [3%]
Insuffisance respiratoire chronique	5 [25%]
Insuffisance rénale chronique	1 [5%]
Scores de gravité avant l'implantation de l'ECMO	
IGS II	52,5 [33-63]
SOFA	8,5 [8-10]
PRESERVE	4 [3-5]
PRESET-Score	6 [5-6]
RESP	-3 [-2,-5]
Délais de prise en charge entre	
L'hospitalisation et l'ECMO V-V (jours)	13 [9-16]
L'entrée en réanimation et l'ECMO V-V (jours)	13 [7-16]
L'intubation et l'ECMO V-V (jours)	7 [4-13]

Données exprimées en valeur absolue [%] pour les données qualitatives et en médiane [interquartile] pour les valeurs quantitatives.

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; *COVID* : COrona Vlrus Disease ; *KDIGO* : Kidney Disease Improving Global Outcomes ; *IMC* : indice de masse corporel ; *HTA* : hypertension artérielle ; *SOFA* : Sequential Organ Failure Assessment ; *IGS II* : index de gravité simplifié II ; *PRESERVE* : PRedicting dEath for SEvere ARDS on VV-ECMO ; *PRESET-Score* : PRediction of Survival on ECMO Therapy-Score ; *RESP* : Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction ; *ECMO V-V* : membrane d'oxygénation extracorporelle veino-veineuse

Tableau 2 : Données biologiques avant implantation de l'ECMO V-V

	Population totale (n=20)
pH	7,37 [7,30-7,41]
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	73 [64-82]
PaCO ₂ (mmHg)	54,5 [49-65,1]
Bicarbonates (mmol/L)	32,6 [29,3-37,2]
Lactate (mmol/L)	1,4 [1,1-1,8]
Créatinine (mg/L)	6,5 [5-11,3]
Urée (g/L)	0,55 [0,3-0,9]
Leucocytes (G/L)	10,7 [9,29-13,9]
Hémoglobine (g/dL)	9,6 [9-11,6]
Plaquettes (G/L)	284 [187-398]
CRP (mg/L)	190,5 [121-314]
Fibrinogène (g/L)	7,5 [6,5-8,7]
Ferritine (ng/mL)	1309 [971-3386]

Données exprimées en médiane [interquartile].

PaO₂ : pression artérielle partielle en oxygène ; FiO₂ : fraction inspirée en oxygène ;
PaCO₂ : pression artérielle partielle en dioxyde de carbone ; CRP : protéine C réactive

Le site privilégié d'implantation de la canule d'admission était la veine fémorale commune droite (18 patients soit 90% de la population). Toutes les canules de réinjection étaient implantées dans la veine jugulaire interne droite. Seize patients [80%] ont été implantés en raison d'un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg pendant plus de 6h et 4 patients [20%] du fait d'une acidose respiratoire avec un $\text{pH} < 7,25$ et une $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg pendant plus de 6h.

On note une large prédominance masculine [90%] dans notre population. En raison de l'épidémie de COVID-19 durant la période de l'étude, l'étiologie majoritaire du SDRA était une pneumopathie virale liée au SARS-CoV-2 [90%].

Les patients de la cohorte n'avaient pas d'antécédent de cardiopathie rythmique, de pathologie chronique de l'hémostase, de maladie carcinologique ou hématologique, active ou en rémission, d'immunodépression innée ou acquise (déficit immunitaire congénital, chimiothérapie, immunothérapie, corticothérapie au long cours, infection par le VIH).

Les caractéristiques ventilatoires, les thérapies adjuvantes et les complications avant implantation de l'ECMO V-V sont présentées dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Caractéristiques ventilatoires, traitements adjuvants et complications avant l'implantation de l'ECMO V-V.

	Population totale (= 20)
Support ventilatoire	
FiO ₂ (%)	100 [80-100]
Vt PIT (mL/kg)	6,1 [5,7-6,4]
Fréquence respiratoire (cycles/min)	30 [29-31]
Pplat (cmH ₂ O)	30 [26-32]
PEP (cmH ₂ O)	10 [6-14]
ΔP (cmH ₂ O)	17 [14-23]
Compliance statique (mL/cmH ₂ O)	26 [17-28]
Traitements adjuvants	
Décubitus ventral (DV)	19 [95%]
Nombre de séances de DV	3 [2-5]
Curare	20 [100%]
NO inhalé	17 [85%]
Almitrine	16 [80%]
Thérapeutiques spécifiques liées à la COVID-19 (n = 18)	
Glucocorticoïdes	6/18 [33%]
Antiviraux	2/18 [11%]
Complications avant ECMO	
Insuffisance rénale aiguë KDIGO 1	3 [15%]
Insuffisance rénale aiguë KDIGO 2 et 3	3 [15%]
Embolie pulmonaire	6 [30%]
Pneumothorax	2 [10%]
Co-infection bactérienne documentée	8 [40%]
Arrêt cardiorespiratoire	0

Données exprimées en valeur absolue [%] pour les données qualitatives et en médiane [interquartile] pour les valeurs quantitatives.

FiO₂ = fraction inspirée en oxygène ; Vt : volume courant ; Vt PIT : volume courant selon le poids idéal théorique ; Pcrête : pression de crête ; Pplat : pression de plateau ; PEP : pression expiratoire positive ; ΔP : pression motrice ; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes.

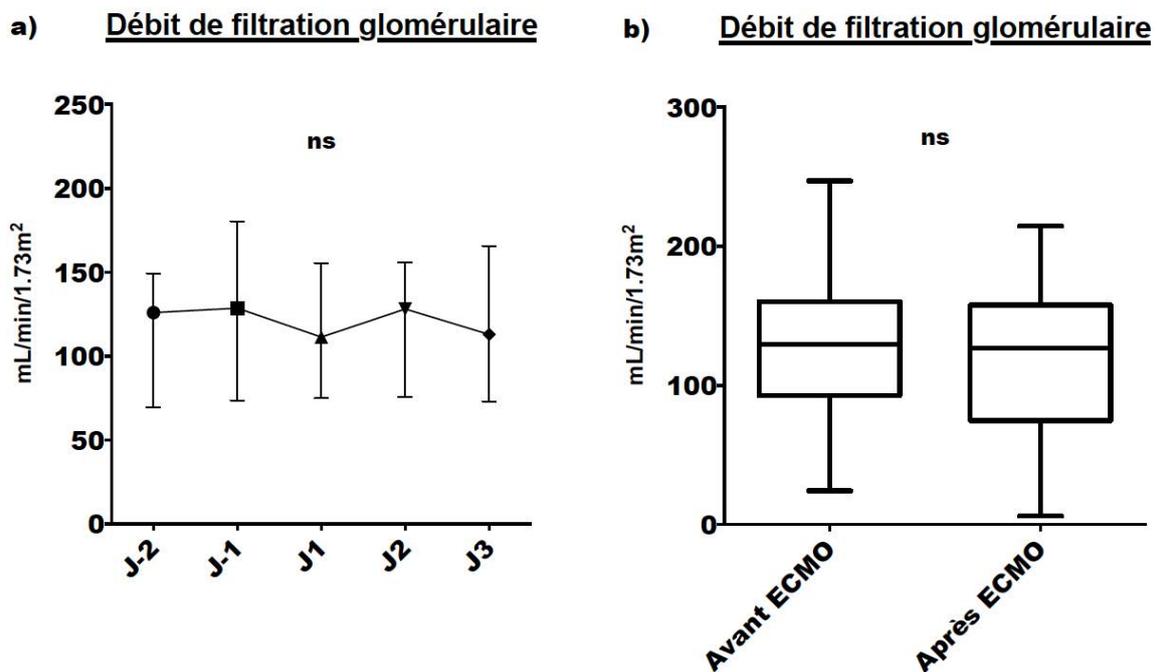
Sur le plan hémodynamique, aucun patient n'a présenté d'indication à l'instauration d'ADRENALINE ou de DOBUTAMINE durant toute la durée du suivi. A J-2 de l'implantation, 11 des 19 patients [58%] étaient sous NORADRENALINE avec une dose médiane de 0,7 mg/h [0,4-1,5]. A J-1, 12 des 20 patients [60%] étaient sous NORADRENALINE à une dose médiane de 0,6 mg/h [0,5-1,3]. La pression artérielle moyenne (PAm) médiane était à 78 mmHg [74-86] à J-2 et à 82 mmHg [76-86] à J-1. Sur le plan ventilatoire, tous les patients étaient ventilés en ventilation assistée contrôlée (VAC).

Concernant les traitements antiviraux, un patient a reçu du Lopinavir/Ritonavir à la dose de 400/100 mg deux fois par jours. Un deuxième patient a reçu du Remdesivir pour une durée totale de 4 jours.

Huit patients [40%] ont présenté une co-infection avant implantation de l'ECMO V-V. Il s'agissait chez 6 de ces 8 patients d'une Pneumopathie Acquise sous Ventilation Mécanique (PAVM) [75%] à *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* et *Klebsiella oxytoca*. Trois patients se sont compliqués d'une bactériémie (37,5%) à *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterococcus faecalis*. Un patient a présenté une infection intra-abdominale à type de sigmoïdite (12,5%) documentée à *Enterococcus faecalis* et *Klebsiella pneumoniae* OXA 48.

Concernant l'objectif principal de l'étude, il n'était pas retrouvé de variation significative du DFG durant les 48h avant implantation de l'ECMO V-V en comparaison aux 72h après implantation de l'ECMO V-V (**Figure 2**).

Figure 2 : Évolution du débit de filtration glomérulaire (DFG) avant et après implantation de l'ECMO Veino-Veineuse (ECMO V-V).



a) Évolution quotidienne du DFG de J-2 à J+3 de l'implantation de l'ECMO V-V. Analyse de variance non-paramétrique par un test de Friedman avec correction de Dunn pour les comparaisons multiples.
 b) Comparaison des moyennes de DFG 48h avant vs. 72h après l'implémentation de l'ECMO V-V au moyen d'un test non-paramétrique de Wilcoxon.

Parmi les 20 patients de la cohorte, 5 [25%] ont présenté une insuffisance rénale aiguë nécessitant l'instauration d'une EER après implantation de l'ECMO V-V. Parmi ces patients, l'un d'entre eux avait un antécédent d'insuffisance rénale chronique de stade 2 (créatinine en base à 12 mg/L soit un DFG selon CKD-EPI à 77 mL/min/1,73 m²), et un autre recevait du KALETRA avant l'implantation de l'ECMO V-V. La comparaison entre patients dialysés et patients non dialysés est présentée dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Comparaison des groupes de patients dialysés et non dialysés avant l'implantation de l'ECMO V-V.

	Patients dialysés (n = 5)	Patients non dialysés (n = 15)	p
Caractéristiques démographiques			
Age (année)	59 [43-60]	61 [55-67]	0,19
Sexe masculin (%)	5 [100%]	13 [86,7%]	1
IMC (kg/m ²)	30,5 [27-40]	29 [25-31]	0,54
Scores de gravité			
IGS II	55 [33-60]	50 [32-64]	0,78
SOFA	9 [8-9,5]	8 [8-10]	0,78
RESP	-2 [-4 – 0]	-3 [-5 – -3]	0,25
Défaillances d'organe			
KDIGO	1 [0-2,5]	0 [0-0]	0,07
Diurèse (mL/24h)	1825 [1375-2750]	1750 [1600-2200]	0,92
Créatinine (mg/L)	11 [6,5-17,5]	6 [5-9]	0,17
DFG (mL/min/1.73m ²)	148 [85-204]	129 [92-158]	0,67
Noradrénaline (mg/h)	0,4 [0-1,6]	0,4 [0-1]	0,97
Support et mécanique ventilatoire			
Vt PIT (mL/kg)	6,15 [5,7-6,5]	5,7 [5,6-6,4]	0,54
Pplat (cmH ₂ O)	32 [28-33]	28 [26-31]	0,23
PEP (cmH ₂ O)	18 [14-19]	8 [4-12]	0,006
Compliance statique (mL/cmH ₂ O)	28 [27-40]	21 [16-27]	0,01
ΔP (cmH ₂ O)	14 [11-17]	20 [15-24]	0,04
Délai de prise en charge entre			
La réanimation et l'ECMO (j)	4 [4-14]	13 [8-20]	0,20
L'intubation et l'ECMO (j)	3 [1-10]	8 [4-14]	0,09

Données exprimées en valeur absolue [%] pour les données qualitatives et en médiane [interquartile] pour les valeurs quantitatives.

IMC : indice de masse corporel ; *IGS II* : index de gravité simplifié ; *SOFA* : Sequential Organ Failure Assessment ; *RESP* : Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction ; *KDIGO* : Kidney Disease Improving Global Outcomes ; *DFG* : débit de filtration glomérulaire ; *Vt PIT* : volume courant selon le poids idéal théorique ; *Pplat* : pression de plateau ; *PEP* : pression expiratoire positive ; *ΔP* : pression motrice.

Dans les 72h après l'implantation de l'ECMO V-V, le DFG moyen chez les patients dialysés était à 74 mL/min/1,73 m² [12-122] contre 132 mL/min/1,73 m² [92-158,5] chez les patients non dialysés. La différence n'était pas significative (p=0,09).

On observait une diminution non significative du DFG dans le groupe des patients dialysés avec 148 mL/min/1,73 m² [85-204] avant l'implantation de l'ECMO V-V contre 74 mL/min/1,73 m² [12-122] après l'implantation (p=0,12). En revanche, le DFG restait stable dans le groupe des patients non dialysés avec une valeur médiane à 129 mL/min/1,73 m² [92-158] avant l'implantation contre 132 mL/min/1,73 m² [92-158,5] après l'implantation (p=0,42).

Une différence statistiquement significative du niveau de PEP était retrouvée entre les deux groupes avant la mise sous ECMO V-V avec une PEP médiane à 18 cmH₂O [14-19] chez les patients dialysés contre 8 cmH₂O [4-12] chez les patients non dialysés (p=0,006). Cette différence persistait dans les 72 heures après l'implantation de l'ECMO V-V avec une PEP médiane à 17 cmH₂O [14-19] chez les patients dialysés contre 11 cmH₂O [10-12] pour les patients non dialysés (p=0,0006).

La pression motrice avant implantation était également significativement plus basse dans le groupe des patients dialysés à 14 cmH₂O [11-17] par rapport au groupe des patients non dialysés à 20 cmH₂O [15-24] (p=0,04). De même, la valeur médiane de la pression motrice dans les 72 heures après implantation était de 9,5 cmH₂O [8,5-11,5] pour le groupe des patients dialysés contre 12,5 cmH₂O [12-14,5] pour le groupe des patients non dialysés (p=0,02).

La posologie médiane de NORADRENALINE dans les 72 heures après implantation était de 0,8 mg/h [0,3-1,1] pour le groupe des patients dialysés contre 0,2 mg/h [0,1-0,3] pour le groupe des patients non dialysés (p=0,08). Le volume médian de

remplissage vasculaire par 24h était de 900 mL/24h [400-1800] pour le groupe des patients dialysés contre 100 mL/24h [70-700] pour le groupe des patients non dialysés ($p=0,07$). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant l'utilisation de diurétique avant ou après l'implantation de l'ECMO V-V.

Le **Tableau 5** décrit le devenir des patients et les complications survenues sous ECMO V-V. A J+1 de l'implantation d'ECMO V-V, la FmO_2 médiane était à 100% [80-100], le débit médian à 5,5 L/min [5,1-5,9] et le balayage médian à 5 L/min [4-6].

La mortalité de la population générale était de 55% à J28, 65% en réanimation et à l'hôpital et 77,8% à 6 mois. Les principales causes de décès étaient un syndrome de défaillance multi-viscéral survenant principalement à la suite d'un choc septique et une hypoxémie réfractaire. Tous les patients du groupe dialysé étaient décédés à J28 alors que 9 des 15 patients (60%) du groupe non dialysé étaient vivants à J28, 7 sur 15 (46,7%) à la sortie de l'hôpital et 6 sur 15 (40%) à 6 mois.

Tableau 5 : Devenir des patients et complications sous ECMO V-V.

	Population totale (n = 20)
Durées de prise en charge	
En réanimation (jours)	38 [21-48]
A l'hôpital (jours)	48 [23-61]
Sous ventilation mécanique (jours)	22 [15-43]
Sous catécholamines (jours)	16 [9-22]
Sous ECMO V-V (jours)	14 [11-24]
Devenir	
Sevrage de l'ECMO V-V	7 [35%]
Trachéotomie	8 [40%]
Limitations des thérapeutiques actives	9 [45%]
Complications sous ECMO V-V	
Accident Vasculaire Cérébral	1 [5%]
Hémorragie au site de canulation	14 [70%]
Hémorragie autre	14 [70%]
Thrombose	4 [20%]
Changement de membrane	11 [55%]
Hémolyse massive	3 [15%]
Arrêt cardio-circulatoire	2 [10%]
Pneumothorax	4 [20%]
Antibiothérapie / Bactériémie	12 [60%]
Antibiothérapie / PAVM	15 [75%]

Les résultats sont exprimés en valeur absolue [%] ou en médiane [interquartile].
PAVM : *Pneumonie Acquisse sous Ventilation Mécanique*.

Discussion

Notre étude de cohorte rétrospective monocentrique ne retrouvait pas de variation significative du DFG entre les 48h précédant l'implantation et les 72h suivant l'implantation de l'ECMO V-V. Parmi les 20 patients de notre cohorte, 25% présentaient une IRA nécessitant une EER durant leur prise en charge. Le groupe des patients dialysés avaient une PEP médiane significativement plus élevée avant implantation de l'ECMO V-V en comparaison avec le groupe des patients non dialysés. Cette différence persistait dans les 72 heures après l'implantation de l'ECMO V-V. La survenue d'une IRA nécessitant une EER dans notre cohorte s'accompagnait d'une mortalité de 100% en réanimation.

Sur des données prospectives randomisées de l'essai CESAR, la mortalité des patients atteints de SDRA sous ECMO V-V était de 37% (16). Plus récemment, l'étude EOLIA retrouvait une mortalité à J60 de 35% pour les 124 patients du groupe ECMO (12). Les principales causes de décès (défaillance multiviscérale, hypoxémie réfractaire et choc septique) étaient similaires à celles de notre étude. Cependant, notre cohorte comportait 90% de patients atteints de pneumopathie virale à SARS-CoV-2, en lien avec l'épidémie de COVID-19 durant la période de notre étude. La mortalité de ces patients rapportée dans la littérature est variable. Une méta-analyse récente retrouvait une mortalité hospitalière de 35,7% pour une population totale de 1 896 patients dont 98,6% était implantés d'une ECMO V-V. Cette mortalité variait de 15 à 65% au sein des études incluses dans cette méta-analyse (17). La mortalité hospitalière de notre cohorte était de 65%. Plusieurs explications peuvent être avancées pour comprendre cette mortalité élevée.

Premièrement, notre population était plus âgée (âge médian de 61 ans [53-66]) en comparaison par exemple à l'analyse du registre de l'ELSO incluant des données de 1 035 patients (âge médian de 49 ans [41-57], mortalité à 37%) (18) et à la cohorte rétrospective de Schmidt M et col comprenant 83 patients (âge médian de 49 ans [41-56], mortalité à 31%) (19). En effet, l'âge est connu pour être un facteur indépendant prédictif de mortalité en ECMO V-V (17,20).

Deuxièmement, les patients inclus dans notre cohorte présentaient un score IGS II médian avant implantation plus élevé (52,5 [33-63]) comparé aux études de Schmidt M et col (45 [29-56]) (19) et de la cohorte rétrospective multicentrique de Lebreton G et col incluant 302 patients (40 [31-56]) (20). En revanche, le score SOFA avant implantation était plus bas (médiane à 8,5 [8-10]) comparée à celui de l'étude de Schmidt M et col (médiane à 12 [9-13]) (19) et de Lebreton G et col (médiane à 12 [9-14]) (20). Néanmoins, le score SOFA est moins discriminant pour les patients atteints de pneumopathie virale à SARS-CoV-2 nécessitant une ventilation mécanique (21).

Troisièmement, le délai médian entre l'intubation et l'implantation de l'ECMO V-V dans notre étude (7 jours [4-13]) était plus élevé que dans les études de Barbaro R et col (médiane de 4 jours [1,8-6,4]) (18) et de Schmidt M et col (médiane de 4 jours [3-6]) (19). La durée de ventilation mécanique avant implantation de l'ECMO V-V est un facteur indépendamment associée à la mortalité, et ce aussi bien dans les populations de SDRA d'étiologies diverses (22) que dans celles liées à des pneumopathies à SARS-CoV-2 (20).

La fréquence de l'IRA nécessitant une EER dans notre étude (25%) était inférieure à ce qui est observé habituellement dans la littérature. En effet, une méta-analyse comportant 10 282 patients adultes rapportait une fréquence de recours à l'EER de

37% pour les patients sous ECMO V-V (13). Par ailleurs, dans l'étude EOLIA, la fréquence de l'IRA nécessitant une EER après randomisation était de 52% dans le groupe ECMO (12) contre 65% dans le groupe contrôle.

Dans notre cohorte, les 5 patients ayant nécessité une EER étaient tous atteints d'une pneumopathie virale à SARS-CoV-2. Dans cette population spécifique, les études retrouvaient une fréquence de recours à l'EER après implantation de l'ECMO V-V aux alentours de 45% (18–20). Ces fréquences plus élevées par rapport à notre étude étaient expliquées en partie par une utilisation plus fréquente du Lopinavir/Ritonavir (entre 11 et 23% des patients) (18,19), dont nous connaissons l'association avec la survenue d'IRA chez les patients atteints de la COVID-19 (23–25). De plus, 12% des patients de la cohorte de Lebreton G et col nécessitaient déjà le recours à une EER avant implantation de l'ECMO (20) alors que ces patients (n=15) étaient exclus dans notre population.

Dans notre étude, le groupe de patients dialysés était ventilé, avant implantation de l'ECMO V-V, avec un niveau de PEP statistiquement plus élevée que le groupe des patients non dialysés (médiane à 18 cmH₂O [14-19] contre 8 cmH₂O [4-12] ; p=0,006). Ceci pourrait être en partie expliqué par une compliance statique significativement plus élevée (médiane à 28 mL/cmH₂O [27-40] contre 21 mL/cmH₂O [16-27] ; p=0,01) ainsi qu'une pression motrice plus basse (médiane à 14 cmH₂O [11-17] contre 20 cmH₂O [15-24] ; p=0,04) dans le groupe des patients dialysés avant implantation de l'ECMO V-V. De même, cette compliance statique moins altérée pourrait s'expliquer par une tendance à une implantation plus précoce de l'ECMO V-V avec un délai médian entre intubation et pose de l'ECMO V-V à 3 jours [1-10] dans le groupe des patients dialysés contre 8 jours [4-14] dans le groupe des patients non dialysés (p=0,09). De manière

intéressante, une analyse rétrospective de 101 patients atteints de pneumopathie virale à SARS-CoV-2 retrouvait une corrélation entre un niveau de PEP élevé (médiane à 14,7 cmH₂O [13,7–16,7]) et un sur-risque de développer une IRA (odds ratio ajusté à 4,96 [1,1-21,9] ; p=0,034). Les patients qui développaient une IRA avaient également des doses plus élevées de Noradrénaline. Enfin, cette étude retrouvait une surmortalité dans le groupe de patients développant une IRA (81% ; p<0,0001) (26). De même dans notre cohorte la mortalité hospitalière était plus élevée dans le groupe des patients dialysés (100%) par rapport au groupe des patients non dialysés (53,3%).

Dans les 72 heures suivant la pose de l'ECMO V-V, le groupe des patients dialysés conservait un niveau de PEP significativement plus élevé et présentait une tendance à un remplissage vasculaire plus abondant (volume médian de 900 mL/24h [400-1800] contre 100 mL/24h [70-700] ; p=0,07) et des posologies de Noradrénaline plus élevées (posologie médiane de 0,8 mg/h [0,3-1,1] contre 0,2 mg/h [0,1-0,3] ; p=0,08) en comparaison au groupe des patients non dialysés. Cette tendance à une plus grande instabilité hémodynamique dans le groupe des patients dialysés pourrait être secondaire à une défaillance cardiaque droite induite par la ventilation à haut niveau de PEP favorisant la survenue de l'IRA. Cette hypothèse est soutenue par les données de la littérature qui indique que la ventilation mécanique invasive est un facteur de risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë (7). En effet, les hauts niveaux de PEP peuvent générer une dysfonction ventriculaire droite et représentent un facteur de risque de survenue d'IRA (11,27–31).

Finalement, l'hypothèse initiale selon laquelle l'ECMO V-V, en limitant la congestion veineuse au niveau rénal par diminution de P_{veine} , serait un facteur protecteur d'IRA

n'était pas retrouvée dans notre étude. En effet, le DFG n'était pas amélioré après l'implantation de l'ECMO V-V dans notre cohorte. A l'inverse, les patients ventilés avec des hauts niveaux de PEP et donc les plus susceptibles de présenter une congestion veineuse au niveau rénal étaient plus fréquemment dialysés après implantation de l'ECMO V-V. Ainsi l'effet bénéfique sur l'hémodynamique rénale induit par la mise sous ECMO V-V pourrait être insuffisant, en particulier si les patients ne bénéficient pas en parallèle d'une stratégie ventilatoire plus protectrice avec notamment une diminution de la PEP. Par ailleurs, l'IRA se développant chez les patients de réanimation atteints de SDRA demeure une entité multifactorielle (6). Elle peut être favorisée par l'hypoxémie (10), l'inflammation (9), des mécanismes physiopathologiques liés au virus lui-même (32) et les complications sous ECMO (état de choc, sepsis, saignement, thrombose...). Dès lors, l'action potentiellement préventive de l'ECMO V-V sur l'IRA pourrait ne concerner qu'une population très sélectionnée de patients sans autre facteur de risque d'IRA qu'une congestion veineuse rénale dans le cadre d'une défaillance cardiaque droite malgré une prise en charge ventilatoire protectrice.

Notre étude comporte plusieurs limites. Le caractère rétrospectif et monocentrique de notre cohorte limite sa puissance et l'interprétation de ces résultats. Ainsi, nous ne pouvons conclure sur l'association entre haut niveau de PEP et survenue d'une IRA nécessitant une EER, bien qu'elle soit appuyée par des résultats issus d'autres études incluant des patients comparables à notre cohorte. De plus, nous n'avons pas recueilli de variables reflétant l'état hémodynamique des patients, et plus spécifiquement des variables évaluant la fonction ventriculaire droite (telle que la pression veineuse centrale ou des variables échocardiographiques). De même, nous ne pouvons pas affirmer l'absence d'impact de l'ECMO V-V sur le DFG et ce notamment dans certains

sous-groupes de patients. Cependant, notre travail s'intègre dans le cadre d'une étude multicentrique (« *Kidney Upgrades Net Glomerular Filtration Under Extra Corporeal Membrane Oxygenation* ») comportant 5 centres en France qui devrait permettre de répondre plus précisément à ces questions. Enfin, nous n'avons pas distingué les patients issus de la première et de la deuxième vague de l'épidémie de COVID-19 ce qui peut constituer un facteur confondant étant donné les modifications de prise en charge thérapeutique notamment ventilatoire et dans l'utilisation de traitements immunomodulateurs.

Conclusion

Notre étude ne retrouve pas de variation significative du DFG après implantation de l'ECMO V-V. Parmi les 20 patients de notre cohorte, 25% nécessitaient le recours à une EER. Un niveau de PEP élevé était associé à la survenue d'une IRA sévère nécessitant le recours à une EER.

Ces résultats seront à confirmer dans la cohorte multicentrique KUNGFU ECMO qui permettra d'augmenter la puissance statistique et de réaliser des analyses en sous-groupes afin de prendre en considération le caractère hétérogène et multifactoriel de l'IRA en réanimation.

Bibliographie

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):788-800.
2. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 7 avr 2011;364(14):1293-304.
3. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. oct 2018;14(10):607-25.
4. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. août 2015;41(8):1411-23.
5. James MT, Bhatt M, Pannu N, Tonelli M. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nat Rev Nephrol*. avr 2020;16(4):193-205.
6. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med*. août 2021;47(8):835-50.
7. van den Akker JP, Egal M, Groeneveld JA. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(3):R98.
8. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, Argaud L, Allaouchiche B, Azoulay E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and Risk of AKI among Critically Ill Patients. *CJASN*. 7 août 2014;9(8):1347-53.
9. Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, Parsons PE, Ware LB, Wheeler A, et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. déc 2007;35(12):2755-61.
10. Darmon M, Schortgen F, Leon R, Moutereau S, Mayaux J, Di Marco F, et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. juin 2009;35(6):1031-8.
11. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*. oct 2016;12(10):610-23.
12. 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.
13. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Lertjitbanjong P, Aeddula NR, Bathini T, Watthanasuntorn K, et al. Incidence and Impact of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Meta-Analysis. *JCM*. 5 juill 2019;8(7):981.
14. Seldinger SI. Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique. *Acta Radiologica*. mai 1953;39(5):368-76.
15. Banfi C, Pozzi M, Siegenthaler N, Brunner M-E, Tassaux D, Obadia J-F, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation: cannulation techniques. *J Thorac Dis*. déc

2016;8(12):3762-73.

16. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. oct 2009;374(9698):1351-63.
17. Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, Barbaro RP, Wong SN, Tan CS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. déc 2021;25(1):211.
18. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *The Lancet*. oct 2020;396(10257):1071-8.
19. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. nov 2020;8(11):1121-31.
20. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. août 2021;9(8):851-62.
21. Raschke RA, Agarwal S, Rangan P, Heise CW, Curry SC. Discriminant Accuracy of the SOFA Score for Determining the Probable Mortality of Patients With COVID-19 Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation. *JAMA*. 13 avr 2021;325(14):1469.
22. Wu M-Y, Chang Y-S, Huang C-C, Wu T-I, Lin P-J. The impacts of baseline ventilator parameters on hospital mortality in acute respiratory distress syndrome treated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. déc 2017;17(1):181.
23. Binois Y, Hachad H, Salem J-E, Charpentier J, Lebrun-Vignes B, Pène F, et al. Acute Kidney Injury Associated With Lopinavir/Ritonavir Combined Therapy in Patients With COVID-19. *Kidney International Reports*. oct 2020;5(10):1787-90.
24. Mousavi Movahed SM, Akhavizadegan H, Dolatkhani F, Nejadghaderi SA, Aghajani F, Faghir Gangi M, et al. Different incidences of acute kidney injury (AKI) and outcomes in COVID-19 patients with and without non-azithromycin antibiotics: A retrospective study. *J Med Virol*. juill 2021;93(7):4411-9.
25. Schneider J, Jaenigen B, Wagner D, Rieg S, Hornuss D, Biever PM, et al. Therapy with lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine is associated with acute kidney injury in COVID-19 patients. Kou YR, éditeur. *PLoS ONE*. 11 mai 2021;16(5):e0249760.
26. Ottolina D, Zazzeron L, Trevisi L, Agarossi A, Colombo R, Fossali T, et al. Acute kidney injury (AKI) in patients with Covid-19 infection is associated with ventilatory management with elevated positive end-expiratory pressure (PEEP). *J Nephrol [Internet]*. 25 juin 2021 [cité 14 sept 2021]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s40620-021-01100-3>
27. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis*. juill 1982;126(1):166-70.

28. Pinsky MR, Desmet J-M, Vincent JL. Effect of Positive End-expiratory Pressure on Right Ventricular Function in Humans. *Am Rev Respir Dis.* sept 1992;146(3):681-7.
29. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk H-W, Renker M, Brocca A, Seeger W, et al. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions. *Journal of the American College of Cardiology.* juin 2015;65(22):2433-48.
30. Pannu N, Mehta RL. Effect of mechanical ventilation on the kidney. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* mars 2004;18(1):189-203.
31. Annat G, Viale JP, Xuan BB, Aissa OH, Benzoni D, Vincent M, et al. Effect of PEEP Ventilation on Renal Function, Plasma Renin, Aldosterone, Neurophysins and Urinary ADH, and Prostaglandins. *Anesthesiology.* 1 févr 1983;58(2):136-41.
32. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* juill 2020;46(7):1339-48.
33. The ad-hoc working group of ERBP: Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1 déc 2012;27(12):4263-72.
34. Le Gall JR. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 22 déc 1993;270(24):2957-63.
35. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, 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 (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-10.
36. Hilder M, Herbstreit F, Adamzik M, Beiderlinden M, Bürschen M, Peters J, et al. Comparison of mortality prediction models in acute respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation and development of a novel prediction score: the PREdiction of Survival on ECMO Therapy-Score (PRESET-Score). *Crit Care.* déc 2017;21(1):301.
37. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting Survival after Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) Score. *Am J Respir Crit Care Med.* juin 2014;189(11):1374-82.
38. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt C-E, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* oct 2013;39(10):1704-13.

Annexe

Annexe 1 : score KDIGO (33)

Stade	Créatinine	Diurèse
1	Augmentation de 1,5 à 1,9 x la créatinine en base ou ≥ 3 mg/L	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12h
2	Augmentation de 2 à 2,9 fois la créatinine en base	< 0,5 mL/kg/h pendant plus de 12h
3	Augmentation de 3 fois la créatinine en base ou augmentation ≥ 40 mg/L ou instauration d'une EER	< 0,3 mL/kg/h pendant plus de 24h ou anurie pendant plus de 12h

Annexe 2 : score IGS II (34)

Age (années)		Fréquence cardiaque (pulsations par minute)		Pression artérielle systolique (mmHg)		PaO ₂ (mmHg) sous ventilation artificielle		Température (°C)		Score de Glasgow	
< 40	0	< 40	13	< 70	13	< 100	11	< 39	0	< 6	26
40 à 59	7	40 à 69	2	70 à 99	5	100 à 199	9	≥ 39	3		
60 à 69	12	70 à 119	0	100 à 199	0	≥ 200	6				
70 à 74	15	120 à 159	4	≥ 200	2						
75 à 79	16	≥ 160	7								
≥ 80	18										

Annexe 3 : score SOFA (35)

Points	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	Plaquettes (G/L)	Bilirubine (mg/L)	Pression artérielle moyenne (mmHg)	Score de Glasgow	Fonction rénale (créatinine, mg/L ou diurèse, mL/24h)	
0	≥ 400	≥ 150	< 12	≥ 70	15	< 12	
1	< 400	< 150	12 – 19	< 70	13 – 14	12 – 19	
2	< 300	< 100	20 – 59	Dobutamine ^a	10 – 12	20 – 34	
3	< 200 avec support ventilatoire	< 50	60 – 119	$\leq 0,1^b$	6 – 9	35 – 49	< 500
4	< 100 avec support ventilatoire	< 20	≥ 120	$> 0,1^b$	< 6	> 50	< 200

a : Dobutamine quel que soit la dose

b : Noradrénaline ou Adrénaline en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Annexe 4 : PRESET-score (36)

Points	Pression artérielle moyenne (mmHg)	Lactate (mmol/L)	pH	Plaquettes (G/L)	Hospitalisation avant ECMO (jours)
0	> 100	≤ 1,5	> 7,3	> 200	≤ 2
1	91-100	1,51-3	7,201-7,3	101-200	3-7
2	81-90	3,01-6	7,101-7,2	≤ 100	> 7
3	71-80	6,01-10	≤ 7,1		
4	≤ 70	> 10			

Annexe 5 : score RESP (37)

Étiologie SDRA		Traitement reçu avant ECMO		Ventilation mécanique avant ECMO		Âge (années)		PaCO ₂ (mmHg)		Pcrête (cmH ₂ O)		Comorbidités	
Infection non pulmonaire aiguë	-3	Curares	1	< 48h	+3	≥ 60	-3	≥ 75	-1	≥ 42	-1	Immunodéprimé	-2
Pneumonie virale ou bactérienne	+3	NO	-1	Entre 2 et 7 jours	+1	50 - 60	-2	< 75	0	< 42	0	Dysfonction SNC	-7
Asthme	+11	Perfusion de bicarbonate	-2	> 7 jours	0	< 50	0						
Traumatisme/Brûlure	+3	Arrêt cardiaque	-2										
Pneumonie d'inhalation	+5												
Autre pneumopathie aiguë	+1												
Maladie pulmonaire ou non pulmonaire chronique	0												

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; ECMO : membrane d'oxygénation extracorporelle ; NO : monoxyde d'azote ; Pcrête : pression de crête ; SNC : système nerveux central.

Entre 6 et 15 points : Catégorie de risque I avec une survie à 92 %

Entre 3 et 5 points : Catégorie de risque II avec une survie à 76 %

Entre -1 et 2 points : Catégorie de risque III avec une survie à 57 %

Entre -5 et -2 points : Catégorie de risque IV avec une survie à 33 %

Entre -22 et -6 points : Catégorie de risque V avec une survie à 18 %

Annexe 6 : score PRESERVE (38)

Age (année)		IMC (kg/m ²)		Comorbidités		Ventilation mécanique		SOFA		DV avant ECMO		PEP (cmH ₂ O)		Pcrête (cmH ₂ O)	
<45	0	>30	-2	Immunodépression	2	> 6 jours	1	>12	1	Non	1	< 10	1	> 35	1
45-55	2														
>55	3														

IMC : indice de masse corporel ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; DV : décubitus ventral ; PEP : pression expiratoire positive ; Pcrête : pression de crête

AUTEUR : Nom : HENRI

Prénom : Samuel

Date de soutenance : 11 octobre 2021

Titre de la thèse : Évolution du débit de filtration glomérulaire après implantation d'une ECMO veino-veineuse : présentation de la cohorte lilloise

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Médecine Intensive et Réanimation

Mots-clés : ECMO, SDRA, insuffisance rénale aiguë, épuration extra-rénale, COVID, PEP

Résumé :

Introduction : L'IRA, se développant chez les patients de réanimation atteints de SDRA, est associée à une morbi-mortalité importante. Les conséquences de l'implantation d'une ECMO V-V sur la fonction rénale sont encore non complètement élucidées. L'objectif principal de cette étude était d'analyser l'évolution du DFG suivant l'implantation d'une ECMO V-V.

Matériels et méthodes : Étude observationnelle rétrospective monocentrique dans le cadre d'une étude multicentrique (KUNGFU ECMO). Les caractéristiques démographiques des patients, ainsi que les variables cliniques et biologiques étaient recueillies par période de 24h de J-2 à J+3, J0 étant défini comme le jour de pose de l'ECMO V-V.

Résultats : Du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2020, 20 patients étaient inclus dans l'étude. Il n'était pas retrouvé de variation significative du DFG après implantation de l'ECMO V-V. Cinq patients [25%] nécessitaient le recours à une EER après la mise sous ECMO V-V. Le groupe des patients dialysés avaient une PEP plus élevée (18 cmH₂O [14-19] contre 8 [4-12] cmH₂O ; p=0,006) et une pression motrice plus basse (14 cmH₂O [11-17] contre 20 cmH₂O [15-24] ; p=0,04) en comparaison au groupe des patients non dialysés avant implantation de l'ECMO et dans les 72 heures suivantes. La mortalité à l'hôpital était plus élevée dans le groupe des patients dialysés (100%) par rapport au groupe des patients non dialysés (53,3%).

Conclusion : Notre étude ne retrouvait pas de variation significative du DFG après implantation de l'ECMO V-V. Un niveau de PEP élevé était associé à la survenue d'une IRA avec recours à une EER. Ces résultats seront à confirmer par l'analyse de la cohorte multicentrique KUNGFU ECMO.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Raphael FAVORY

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Julien POISSY

Monsieur le Docteur François PROVOT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thibault DUBURCQ

