

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Aspects épidémiologiques et pronostics
des bactériémies et fongémies sous ECMO-
VA : une étude rétrospective sur 366
patients**

Présentée et soutenue publiquement le 15 Octobre 2021
à 14 heure au Pôle formation

Par Benoît GHOZLAN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric Kipnis

Assesseurs :

Monsieur le Professeur André Vincentelli

Monsieur le Docteur Emmanuel Robin

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Mouhamed Djahoum Moussa

Liste des abréviations

ACFA: Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

BF : Bactériémie et fongémie

BGN: Bacille gram négatif

BMR: Bactérie multi résistante

CGP: Cocci gram positif

CGR: Culot globulaire

CHRU: Centre hospitalier régional universitaire

CRP: Protéine C-réactive

ECLS: Extra corporeal life support

ECMO: Oxygenation par membrane extracorporelle

ELSO: Extracorporeal life support organization

HR: Hazard ratio

HTA: Hypertension artérielle

IGS : Index de gravité simplifié

PCT: Procalcitonine

SAMS: Staphylocoque aureus sensible à la méticilline

SARM: Staphylocoque aureus résistant à la méticilline

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

SVO2 : Saturation veineuse en oxygène

VA : Veino-artériel

VV : Veino-veineuse

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
RESUME	5
ABSTRACT	7
INTRODUCTION	8
Historique	8
Matériel	9
Indication et pronostic	10
Objectif de l'étude	11
MATERIELS ET METHODES	12
Conception de l'étude	12
Sélection de la population et critères de jugement.....	12
Critères d'inclusion et d'exclusion	12
Objectif principal de l'étude et critère de jugement principal.....	12
Objectifs secondaires et critères de jugements secondaires	13
Variables de l'étude	13
Définition des BF et stratégie anti-infectieuse	13
Définition des BF	13
Stratégie anti-infectieuse	14
Prise en charge des patients et gestion de l'ECMO-VA.....	15
Gestion de l'ECMO-VA.....	15
Anticoagulation et gestion des saignements	16
Stratégie transfusionnelle	16
Analyses statistiques	18
RESULTATS	21
Population de l'étude.....	21
Diagramme de flux.....	21
Caractéristiques de la population à l'inclusion	22
Incidence cumulée des BF	25
Prise en charge anti-infectieuse et flore microbiologique	26
Gestion de l'ECMO-VA.....	28
Tableau IV : Gestion de l'ECMO (N=366).....	28
Facteurs de risques de BF	29
Pronostic des BF à 90 jours.....	32
Sortie d'hospitalisation vivant à 90 jours	32
Mortalité à 90 jours.....	33
DISCUSSION	34
Incidence cumulée	34
Facteurs de risque	35
Pronostic des BF.....	36
Limites	37
CONCLUSION	39
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	40
ANNEXES	42

RESUME

Contexte : L'assistance circulatoire par extracorporel membrane oxygenation veino-arteriel (ECMO-VA) reste associée à un taux important de complications, notamment infectieuses. Ces dernières pourraient en majorer la morbidité et la mortalité. L'objectif de cette étude est de calculer l'incidence cumulée des bactériémies et/ou des fongémies (BF) sous ECMO-VA, d'en identifier les facteurs de risque et l'impact sur la mortalité et le délais de sortie vivant d'hospitalisation.

Méthodes : Étude rétrospective monocentrique menée au CHRU de Lille entre janvier 2013 et janvier 2020. Ont été inclus, les adultes non moribonds, assistés par ECMO-VA depuis plus de 48 heures. Le critère de jugement principal était l'incidence cumulée des BF, les critères de jugement secondaires correspondent aux facteurs de risques de BF ainsi que le pronostic des patients évalué sur la sortie vivant d'hospitalisation, la mortalité à 90 jours. Des modèles multivariés à risques compétitifs ont été utilisés pour expliquer les variables dépendantes étudiées.

Résultats : 366 patients ont été inclus, l'incidence des BF était de 30,6 % (n=112), soit 32 BF par 1000 jours d'assistance, survenant essentiellement les 10 premiers jours. La survenue de BF est un facteur indépendant d'augmentation de la mortalité (HR 1,89 [IC95 % 1,34-2,66]) et de réduction du taux de sortie vivant d'hospitalisation (HR 0,67 [IC95% 0,47-0,95]). Les deux facteurs de risques de BF retrouvés après analyse multivariée sont le saignement sous ECMO-VA et le diamètre des canules veineuses supérieur à 22 Fr.

Conclusion : Les BF sont fréquentes sous ECMO-VA, sont associées à une mortalité accrue et à un taux réduit de sortie vivant d'hospitalisation. Les saignements per assistance et les canules veineuses de diamètre supérieur à 22 Fr sont des facteurs de risque associés à la survenue des BF.

Mots clefs : ECMO veino-artérielle, bactériémie, fongémie, incidence pronostic.

ABSTRACT

Background: Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a rescue therapy for refractory cardiogenic shock which is associated with high rate of complications and mortality. Bloodstream infections (BSI) may worsen this outcome but are poorly studied in this setting.

The purpose of this study was to assess the incidence of BSI, identified related risk factors and finally to analyze its association with mortality and hospital discharge alive.

Method: This single-center retrospective study was conducted in two ICUs of the Lille University Hospital and included non-moribund adult patients were included between January 2013 and January 2020. BSI was defined according to the European Centre for Disease Prevention and Control definition. The primary endpoint of this study was 90-day all-cause mortality. Secondary endpoint was hospital discharge alive.

Results: Of the 366 patients included, 112 (30.6%) patients developed a BSI, generally during the first 10 days and cause by a cocci gram positive.

BSI was independently associated with 90-day mortality (HR=1,89 95%CI [0,46-0,90] p=0,01) and reduced probability of hospital discharge alive (HR=0,67 95%CI [0,47-0,95] p=0,025). The main predictors of BSI identified after multivariate analysis were serious bleeding and a venous cannula size greater than 22Fr.

Conclusion: BSI is frequent complication during VA-ECMO and is associated with an extended length of stay and increased mortality. Bleeding during assistance, and venous cannulas larger than 22Fr in diameter, a surrogate of surgical cutdown cannulation, are risk factors significantly associated with BSI.

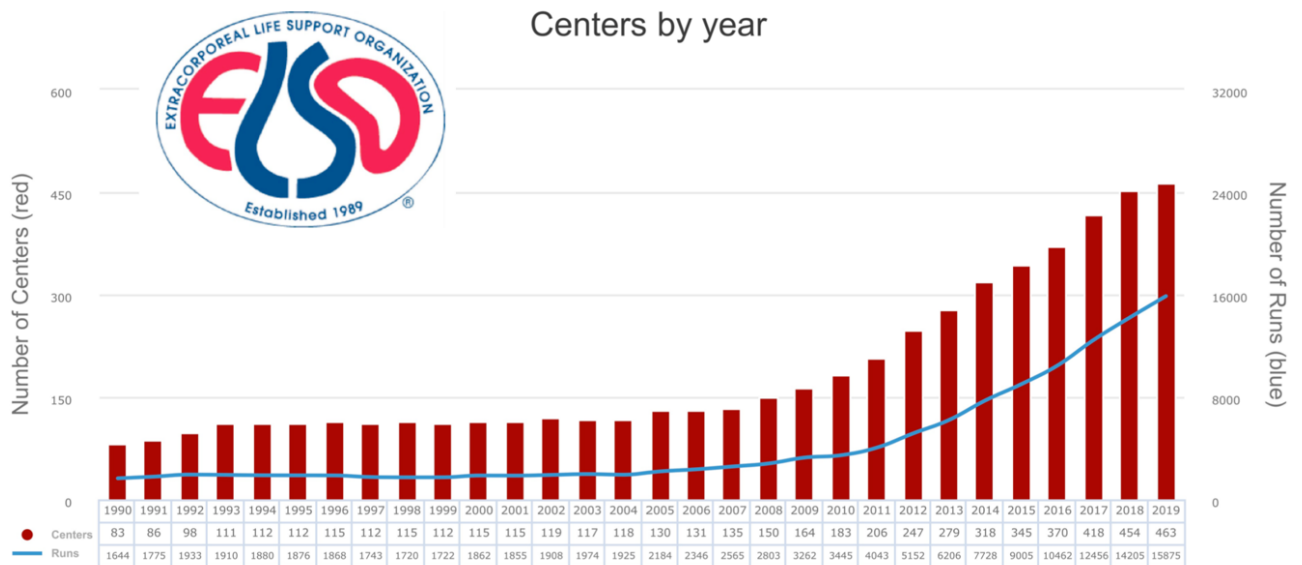
INTRODUCTION

Historique

L'extracorporel membrane oxygenation (ECMO) veino-artérielle (VA) est une technique de support circulatoire, qui connaît une croissance importante depuis plusieurs années du fait des récents progrès techniques qui en ont simplifié la gestion et réduit le risque de défaillance du matériel.(1)(2)

Figure 1 : Nombre de centre et d'implantation d'ECMO-VA par année d'après

l'ELSO

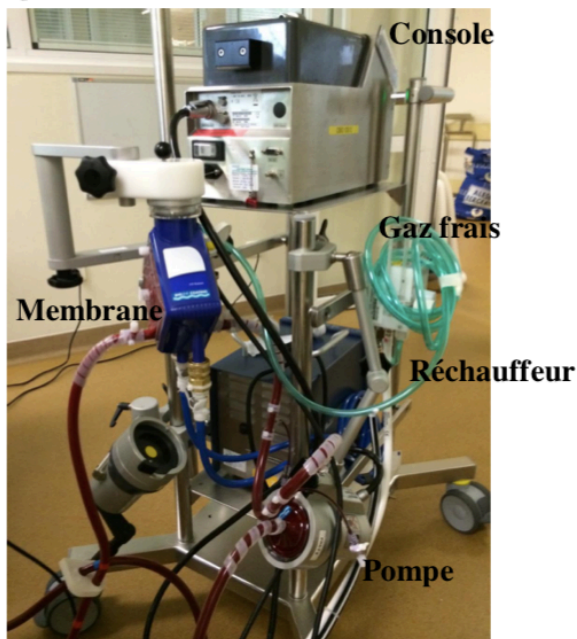


ELSO registry centers and cases by year - <https://www.elseo.org/Registry/Statistics.aspx>

Matériel

L'ECMO consiste à générer un débit sanguin grâce à une pompe centrifuge dans sa version moderne, visible sur la figure 2. Le système comporte une canule veineuse dite « d'admission » et une canule artérielle dite de « réinjection ».(3) Les canules périphériques sont préférentiellement implantées au niveau des vaisseaux fémoraux. Trois techniques sont utilisées : la technique percutanée selon la méthode de Seldinger, la technique chirurgicale consistant à la dissection des vaisseaux et une technique mixte associant un abord chirurgical et l'utilisation de la méthode de Seldinger pour la mise en place des canules. Les canules centrales se font directement au niveau de l'oreillette droite pour la canule veineuse et au niveau de l'aorte ascendante pour la canule de réinjection artérielle. Ces canulations centrales sont uniquement utilisées lorsque les conditions ne permettent pas la pose de canule périphérique. Lors d'une canulation fémorale, il faut prévoir une réinjection dans l'artère fémorale superficielle afin de diminuer le risque d'ischémie du membre inférieur concerné. L'oxygénateur permet les échanges gazeux (décarboxylation et oxygénation). Ces oxygénateurs présentent une membrane tubulaire sur laquelle se fait l'interface sang/gaz. L'oxygénation du sang veineux via la membrane se fait en modulant la fraction partielle en oxygène au niveau du compartiment de gaz frais. L'oxygénation est d'autant plus importante que le débit de pompe est élevé. La décarboxylation ne dépend que du débit de gaz frais. La pompe centrifuge est une pompe non occlusive dont le débit dépend de la vitesse de rotation mais également des conditions de charge. La tête de pompe est animée d'un mouvement de rotation transmis par la console par l'intermédiaire d'un aimant, ce qui crée un effet vortex à l'intérieur qui aspire le sang au centre de la tête de pompe et qui l'éjecte en périphérie.

Figure 2 : Circuit d'ECMO-VA



Console d'ECMO-VA, CHRU Lille

Indication et pronostic

Cette assistance est indiquée dans les chocs cardiogéniques réfractaires, l'arrêt cardiaque réfractaire essentiellement, et en relais vers une transplantation cardiaque ou une assistance mono ou bi-ventriculaire de longue durée, une récupération du cœur natif ou en attendant la définition d'un projet médical.(4) (5)

Malgré l'évolution des pratiques et de la technologie, la mortalité associée à l'ECMO-VA reste extrêmement élevée variant entre 45 et 60% à 30 jours en fonction des étiologies d'assistance.(6)(7) La morbidité associée à cette assistance est également excessive et variée, avec les complications hémorragiques au premier plan. Si ces complications liées à l'hémostase sont bien décrites et explorées, les complications infectieuses, en particulier les bactériémies et fongémies (BF) restent peu

documentées et étudiées alors qu'elles pourraient impacter le pronostic en terme de mortalité.(8)(9)

Les patients assistés par ECMO-VA sont particulièrement exposés au risque de BF en raison de la gravité de leur état initial, des effractions cutanées multiples dues au caractère invasif de cette technologie(10)(11) et de l'immunosuppression acquise (12) sous ce traitement. En effet, il est maintenant admis que toute situation de stress inflammatoire sévère s'accompagne secondairement d'une dépression immunitaire induite par des mécanismes anti-inflammatoires initialement dédiés à contrôler la réponse inflammatoire inaugurale. Ce mécanisme a été retrouvé dans de nombreuses circonstances motivant l'admission des patients en réanimation, comme les sepsis, les polytraumatismes ou les chirurgies invasives. (13)

Ces BF sont une préoccupation majeure, car leurs incidences varient d'une étude à l'autre, l'indentification de leurs facteurs de risque restent à explorer et leur aspect pronostic sur la mortalité et la durée d'hospitalisation est sujet à controverse dans la littérature. De plus, il n'existe pas de consensus à la fois sur leur prise en charge diagnostique, sur l'intérêt d'une antibioprophylaxie et sur la stratégie anti-infectieuse probabiliste à retenir en cas de survenue. (9)(13)(14)

Objectif de l'étude

Le but de cette étude est d'établir l'incidence cumulée des BF, d'en déterminer les facteurs de risque et le pronostic sur la mortalité et l'allongement du délai de sortie vivant d'hospitalisation chez les patients adultes pris en charge par ECMO-VA depuis plus de 48h.

MATERIELS ET METHODES

Conception de l'étude

Cette étude monocentrique rétrospective a été menée dans les services de réanimation cardio-thoracique et de réanimation médicale du centre hospitalier régional universitaire de Lille. Elle a été approuvée par le Comité d'Éthique de la Société Française d'Anesthésie Réanimation, CERAR (sous la responsabilité du Pr Zetlaoui). S'agissant d'une étude rétrospective, le recueil d'un consentement écrit était jugé non nécessaire. La déclaration des bases de données utilisées a été effectuée au près du délégué à la protection des données du CHRU de Lille en conformité avec la procédure MR004.

Sélection de la population et critères de jugement

Critères d'inclusion et d'exclusion

Sont inclus tous les patients majeurs ayant bénéficiés d'une assistance circulatoire de type ECMO-VA durant au moins 48h, indemnes de toute bactériémie préalable, entre 2013 et 2019.

Les critères d'exclusion sont l'absence de réalisation d'hémoculture au minimum quotidienne, le décès ou sevrage survenant avant les 48 premières heures et la présence d'une bactériémie préexistante. Les BF prises en compte concernent uniquement la période d'assistance.

Objectif principal de l'étude et critère de jugement principal

Déterminer l'incidence cumulée des BF dans notre population.

Objectifs secondaires et critères de jugements secondaires

Déterminer les facteurs de risque de développer une BF, comparer la survie cumulée ainsi que le délai de sortie vivant d'hospitalisation entre les deux groupes.

Variables de l'étude

Ont été collectées et évaluées les caractéristiques de base et les données pré-implantatoire comme l'âge, le sexe, l'IMC, les comorbidités cardiorespiratoires, les résultats biologiques pré-ECMO tels que la créatinine sérique (mg/dL) et la bilirubine sérique (mg/dL), le lactate sanguin (mmol/L), le fibrinogène (g/L), le IGS2 (index de gravité simplifié), le saignement post opératoire défini d'après les recommandation de l'Extracorporeal Life Support Organisation, la quantité de culot globulaire (CGR), de plasma frais et de plaquettes transfusés sous l'ECMO (unités), l'étiologie de la décompensation et la durée de la prise en charge de l'ECMO.

Définition des BF et stratégie anti-infectieuse

Définition des BF

La définition d'une BF est basée sur celle du European Centers for Disease Control and Prevention (15). Le terme BF regroupe les bactériémies et les fongémies.

Les patients du groupe BF devaient avoir une hémoculture positive entre le moment de la pose et celui du retrait de l'ECMO-VA. Les BF sont classées en deux groupes, primaire et secondaire selon la source causale de l'infection. La BF primaire est définie comme une BF confirmée sans aucune porte d'entrée objectivée, à l'exception des canules d'ECMO. La BF secondaire est définie comme faisant suite à une source d'infection détectée.

Par définition, une BF avérée est une hémoculture positive à un micro-organisme pathogène (bactérie ou champignon) ou deux hémocultures positives au même germe

commensal sur des prélèvements différents, tandis qu'une bactériémie supposée est définie par une hémoculture positive à un germe pathogène commensal.

Des études antérieures avaient déjà souligné la valeur prédictive limitée des marqueurs conventionnels d'infection (CRP et PCT) dans le cadre de l'ECMO-VA(16).

Pour cette raison, nous avons utilisé un protocole d'hémocultures multi-quotidiennes indépendamment des signes cliniques et biologiques d'infection.

Nous avons collecté les résultats des hémocultures et leurs délais de positivité pour avoir une idée de l'écologie microbiologique de notre service, pour pouvoir la comparer à celles d'autres études, et pour avoir un reflet de l'influence des différentes stratégies d'antibioprophylaxie sur l'apparition de pathogènes résistants.

Stratégie anti-infectieuse

Les protocoles d'antibioprophylaxie dans notre service sont tels que, lors de la pose d'une ECMO-VA en semi-urgence, au bloc opératoire, seule une injection de Céfazoline était réalisée au moment du geste.

Lorsque le patient était en état de choc cardiogénique décompensé avec des défaillances d'organes, notamment à la suite d'une complication chirurgicale majeure, ou lorsque l'ECMO était introduite dans des conditions d'hygiène moins standard (comme en condition extrahospitalière, en urgence au bloc opératoire, ou en chambre), une trithérapie préemptive par Tazocilline, Daptomycine et Caspofungine était utilisée pendant cinq jours, modifiée ou arrêtée secondairement à la discrétion de l'équipe de réanimation en cas de souffrance digestive sus-mésocolique suspectée. Toute antibiothérapie large spectre associant plus de deux antibiotiques de manière probabiliste est considérée comme une antibiothérapie préemptive. Les patients présentant une infection non bactériémique en cours de traitement avant l'assistance étaient classés dans un groupe à part et ne recevaient pas d'antibioprophylaxie.

Pendant la période d'assistance, l'antibiothérapie était adaptée à l'évolution clinique et aux résultats microbiologiques. Les stratégies anti-infectieuses étaient rediscutées toutes les semaines avec des infectiologues, lors des réunions de staff.

Prise en charge des patients et gestion de l'ECMO-VA.

Gestion de l'ECMO-VA.

Ont été utilisés, des systèmes de pompes centrifuges extracorporelles, Rotaflow (groupe Maquet Gentige, Rastatt, Allemagne), Revolution (groupe LivaNova, Saluggia, Italie), Centrimag (Thoratec, Pleasanton, CA, USA)), associés à une des membranes d'oxygénation suivantes, Quadrox (groupe Maquet Gentige, Rastatt, Allemagne) ou Eos ECMO (LivaNova Group, Saluggia, Italie) ou A.LONE ECMO oxygénateur (Euroset, Medolla, Italie). Tous les circuits d'ECMO-VA ont été amorcés avec des cristalloïdes.

La pose d'ECMO est réalisée au bloc opératoire de manière stérile après désinfection à la Chlorhexidine. Le type de canulation (central versus périphérique) et la taille des canules artérielles et veineuses avaient été consignés. Les antécédents chirurgicaux et les contraintes morphologiques du patient guidaient le choix des sites de canulation. Nous n'avons pas pu recueillir, par manque de données, la technique chirurgicale de canulation. De plus, notre étude présente une hétérogénéité des procédures de canulation due à l'évolution des mœurs avec une tendance actuelle à la réalisation d'actes mini invasif de type percutané ou semi chirurgical.

Le décharge du ventricule gauche (VG) était envisagée si sa dilatation était diagnostiquée en échographie cardiaque ou lors d'œdème pulmonaire réfractaire, en utilisant les techniques suivantes : Impella CP ou 5.0 (Abiomed, Inc, Danvers, MA,

USA), canulation supplémentaire de drainage du VG, changement de canulation pour un flux antérograde ou ballon de contre pulsion intra-aortique.

Le débit de pompe était ajusté pour cibler une pression artérielle moyenne > 60 mm Hg, une SvO₂ > 65 % ou ScVO₂ > 70 %, une ouverture de la valve aortique et une décharge optimale du ventricule droit.

Le sevrage était envisagé lorsque le débit cardiaque était acceptable (intégrale du temps de vélocité aortique ou pulmonaire >12 cm/s ou 10 cm/s respectivement) après abaissement du débit ECMO sans ou avec un soutien inotrope réduit.

Anticoagulation et gestion des saignements

Un bolus d'héparine non fractionnée (HNF) de 100 UI/kg était administré juste avant la canulation. L'HNF intraveineuse était poursuivie pour obtenir un objectif d'anti-FXa de 0,2 à 0,4 UI/ml. Cette cible était augmentée à 0,4 à 0,7 UI/ml si le débit de la pompe était inférieur à 1,8 l/min ou en cas de complications thrombotiques. Il est à noter que l'HNF pouvait être arrêtée durant un épisode hémorragique.

Un suivi très régulier des plaquettes, de l'hémoglobine plasmatique et de l'anti-thrombine permettait une gestion plus fine de l'anticoagulation.

Stratégie transfusionnelle

Pendant le séjour en réanimation, des concentrés de globules rouges (CGP) et des concentrés plaquettaires étaient transfusés pour maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 8 g/dl et une numération plaquettaire supérieure à 50 000 mm⁻³ (portée à 70 000 mm⁻³ en cas de saignement). Du plasma frais congelé (PFC) était administré en cas d'hémorragie majeure avec un rapport PCF sur CGR égal à 1 ou selon les analyses multiparamétriques des tests de coagulation (PT, aPTT, facteur V, facteur II, fibrinogène et test thromboélastographique). L'antithrombine était dosée lors des

suspensions de résistance à l'héparine (dose d'HNF supérieure à 10 UI/kg/h pour une cible de 0,2 UI/ml à 0,4 UI/ml) et une supplémentation (Aclotine, LFB Biomedicaments, Les Ulis, France) était réalisée lorsque le niveau était inférieur à 50%.

Analyses statistiques

La normalité des variables quantitatives a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La survie globale a été estimée avec la méthode de Kaplan Meier.

L'incidence cumulée de la survenue des événements sous ECMO (BF, saignement grave, complication thrombotique, ischémie mésentérique, changement de circuit et ischémie de membres) a été estimée en utilisant l'approche de Kalbfleisch et Prentice en choisissant la sortie d'ECMO (vivant ou décédé) comme événement compétitif. La durée médiane d'hospitalisation a été estimée en utilisant l'approche de Kalbfleisch et Prentice et en considérant comme événement d'intérêt la sortie vivant d'hospitalisation et le décès comme événement compétitif.

La recherche des facteurs associés à la survenue d'une infection sous ECMO a été effectuée à l'aide de modèles de Cox à cause spécifique, en désignant la sortie d'ECMO comme événement compétitif. Pour les facteurs survenant au cours du temps (saignement grave, complication thrombotique, ischémie mésentérique, changement de circuit et ischémie des membres), des variables dépendantes du temps ont été incluses dans le modèle de Cox. Les facteurs associés à une infection au seuil de 20% en analyse univariée ont été inclus dans un modèle de Cox multivariée avec une sélection automatique pas à pas descendante (backward) au seuil de significativité de 0.05. Avant la réalisation du modèle de Cox multivariée, l'absence de colinéarité entre les facteurs candidats a été vérifiée en calculant les facteurs d'inflation de variance (VIFs).

Les rapports de risques instantanés (hazards ratio) ont été calculés avec leurs intervalles de confiance à 95% comme mesures de tailles d'associations, en utilisant une augmentation d'une déviation standard pour les facteurs quantitatifs.

Pour éviter la suppression de patients dans l'analyse multivariée en raison de données manquantes principalement sur la bilirubine et l'antibioprophylaxie (tableau V), les données manquantes ont été traitées par des imputations multiples (méthode des équations chaînées avec $m = 10$). La procédure d'imputation a été réalisée selon l'hypothèse de données « manquantes au hasard » (missing-at-random) en utilisant toutes les variables énumérées dans le tableau VI

(y compris le groupe infection) avec une méthode d'appariement des moyennes prédictives pour les variables continues et un modèle de régression logistique multinomiale ou binaire pour les variables catégorielles. Les estimations obtenues dans les différents ensembles de données imputées ont été combinées à l'aide des règles de Rubin(17).

L'impact de la survenue d'une infection sous ECMO sur la durée d'hospitalisation censurée à J90 a été évaluée en utilisant un modèle de régression de Cox à cause-spécifique pour tenir compte de la survenue du décès durant l'hospitalisation comme événement concurrent et traitant la survenue d'une infection sous ECMO comme une variable dépendante du temps. Le modèle de Cox a été réalisé avant et après ajustement sur des facteurs de confusions prédéfinis (saignement grave, complication thrombotique, post-cardiotomie, arrêt cardiaque, âge et IGS2). Les « hazards ratio » ont été calculés avec leurs intervalles de confiance à 95% comme mesures de tailles d'associations. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée à partir des résidus de Schoenfeld. L'impact de la survenue d'une infection sous ECMO sur la survenue du décès censurée à J90 a été évaluée en utilisant le modèle de régression de Cox en traitant la survenue d'une infection sous ECMO comme une variable dépendante du temps avant et après ajustement sur des facteurs de confusions

prédéfinis (saignement grave, complication thrombotique, post-cardiotomie, arrêt cardiaque, âge et IGS2).

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

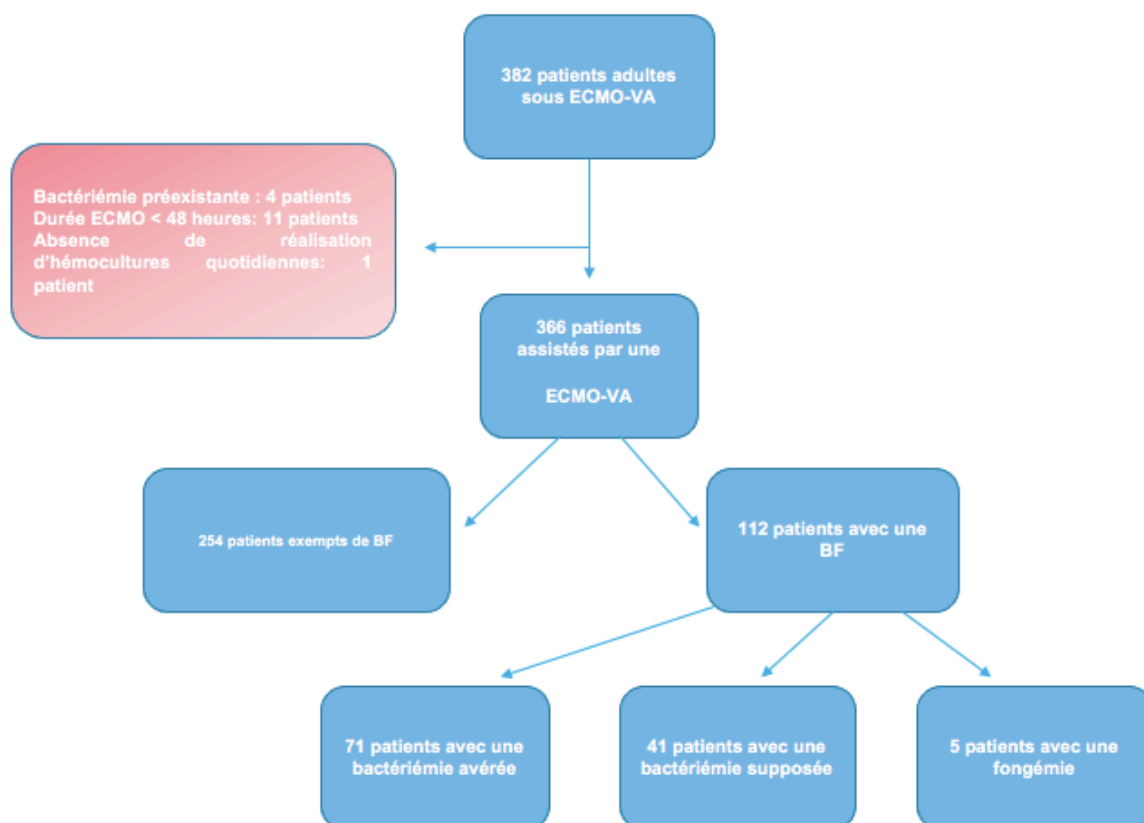
RESULTATS

Population de l'étude

Diagramme de flux

Au total 366 adultes ont nécessité une assistance par ECLS de plus de 48h, entre Janvier 2013 et Janvier 2020, provenant tous du CHRU de Lille et majoritairement du service de réanimation cardio-thoracique.

Figure 3 : Diagramme de flux



BF: bactériémie et fongémie – Extracorporeal membrane oxygenation veino-arterial

Caractéristiques de la population à l'inclusion

Les caractéristiques générales de la population sont présentées dans le tableau I. Les deux groupes sont décrits séparément dans le tableau II.

Brièvement, notre population est composée aux deux tiers d'hommes, elle est porteuse en grande proportion de comorbidités cardio-vasculaires, et enregistre un score IGS2 très important avec 60 points de médiane. Nous retrouvons, comme étiologies principales au choc cardiogénique réfractaire, des syndromes de bas débit cardiaque au décours d'une cardiectomie et des infarctus du myocarde. Les caractéristiques des deux groupes sont comparables.

Tableau I : Caractéristiques de la population (N=366)

Caractéristiques	Valeurs*
Age, années	54,5±13,9
Sexe féminin	124 (33,9)
IMC, m ² /kg	27,5±5,7
Comorbidités	
Hypertension artérielle	187 (51,1)
Diabète	95 (26,0)
Arythmie cardiaque	113 (31,0)
Insuffisance rénale chronique	133 (36,8)
Dyslipidémie	131 (35,8)
Immunodépression	30 (8,2)
BPCO	46 (12,6)
Accident vasculaire cérébral	15 (4,1)
Résultats biologiques	
Hémoglobine, g/dL	9,3±2,2
Fibrinogène, g/L	3,5±1,6
CRP, mg/dL	25,0 (7,0-92,0)
Lactate, mmol/L	5,2 (2,7-9,7)
Bilirubine totale, mg/dL	19,0 (12,0-34,0)
Creatininémie, mg/dL	17,4±8,7
IGS2	60,3±21,9
Etiologies	
Syndrome de bas débit cardiaque	105 (28,7)
Defaillance cardiaque droite	21 (5,7)
Infarctus du myocarde	110 (30,1)
CMD/CMH	63 (17,2)
Myocardite	14 (3,8)
Embolie pulmonaire	21 (5,7)
Cardiopathie congénitale	5 (1,3)
Intoxication	10 (2,7)
SDRA	5 (1,4)
Autres	12 (3,3)
Complications	
Hémorragie massive	232 (63,4)
Thrombose patient	141 (38,6)
Ischémie mésentérique	11 (3,0)
Thrombose du circuit	62 (16,9)
Ischémie aiguë de membre	25 (6,8)
Mortalité à 28 jours	142 (38,8)
Mortalité à 90 jours	171 (46,7)
Mortalité en réanimation	167 (45,6)
Mortalité hospitalière	178 (48,6)

* Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type ou médiane (intervalle interquartile) pour les variables quantitatives et en nombres (pourcentage) pour les variables catégorielles.

IMC (indice de masse corporelle). **BPCO** (Bronchopneumopathie chronique obstructive). **CRP** (Protéine C-reactive). **IGS2** (Index de gravité simplifié). **CMD/CMH** (Cardiomyopathie dilatée. Cardiomyopathie hypertrophique). **SDRA** (syndrome de détresse respiratoire aiguë)

Tableau II : Description des groupes BF et non BF(N=366)

Caractéristiques	Données manquantes	BF N=112	No BF N=254
Age. Années	1	54,0 ± 13,1	54,8 ± 14,3
Sex féminin	0	74 (66,1)	168 (66,1)
IMC, m ² /kg	14	28,0 ± 6,4	27,3 ± 5,3
Comorbidités			
Hypertension artérielle	0	59 (52,7)	128 (50,4)
Diabète	0	33 (29,5)	62 (24,4)
Arythmie cardiaque	1	45 (40,2)	68 (26,9)
Insuffisance rénale chronique	5	36 (32,7)	97 (38,7)
Dyslipidémie	0	42 (37,5)	89 (35,1)
Immunodépression	0	13 (11,6)	17 (6,7)
BPCO	0	17 (15,2)	29 (11,4)
Accident vasculaire cérébral	0	7 (6,3)	8 (3,2)
IGS2	10	60,4 ± 22,3	60,3 ± 21,8
Résultats biologiques			
Hémoglobine, g/dL	85	9,4 ± 2,1	9,2 ± 2,2
Fibrinogène, g/L	86	3,6 ± 1,6	3,4 ± 1,6
CRP, mg/dL	137	39,0 (9,0 – 119,0)	23,5 (5,0 – 82,0)
Lactate, mmol/L	28	4,3 (2,5 – 9,0)	5,5 (2,8 – 10,4)
Bilirubine totale, mg/dL	100	22,0 (14,0 – 48,5)	17,0 (12,0 – 26,0)
Creatininémie, mg/dL	104	16,0 (11,0 – 22,0)	15,0 (11,0 – 23,0)
Antibioprophylaxie			
Absente	47	7 (7,5)	21 (9,3)
Antibiothérapie préemptive		26 (28,0)	96 (42,5)
Cefazoline		48 (51,6)	78 (34,5)
Antibiothérapie pré-existante		12 (12,9)	31 (13,7)
Autres			
Canule veineuse			
Diamètres de canule veineuse ≤ 22	22	52 (49,5)	137 (57,3)
Diamètres de canule veineuse > 22		53 (50,5)	102 (42,7)
Canule artérielle			
Diamètres de canule artérielle < 18	22	77 (74,0)	192 (80,0)
Diamètres de canule artérielle ≥ 18		27 (26,0)	48 (20,0)
Post cardiectomie	0	42 (37,5)	90 (35,4)
Arrêt cardiaque	1	34 (30,4)	107 (42,3)

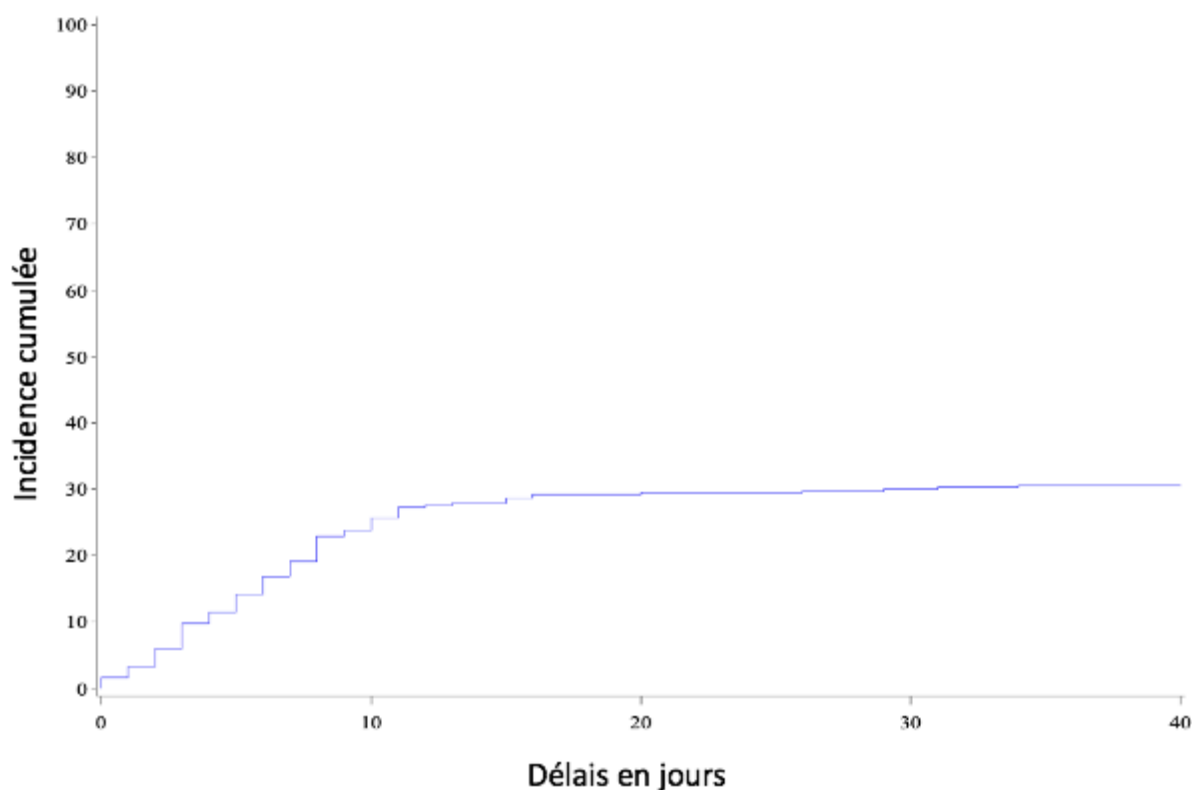
* Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type ou médiane (intervalle interquartile) pour les variables quantitatives et en nombres (pourcentage) pour les variables catégorielles.

IMC (indice de masse corporelle). **BPCO** (Bronchopneumopathie chronique obstructive). **CRP** (Protéine C-reactive). **IGS2** (Index de gravité simplifié). **CMD/CMH** (Cardiomyopathie dilatée. Cardiomyopathie hypertrophique). **SDRA** (syndrome de détresse respiratoire aiguë)

Incidence cumulée des BF

L'incidence cumulée des bactériémies à 30 jours dans notre population, représente 30,6% (112/366 patients), correspondant à 32 BF par 1000 jours d'assistance par ECMO. La proportion des BF avérées était de 19,4% (71/366 patients) soit 20 BF par 1000 jours d'assistance et celle des BF probables de 11,2% (41/366 patients) soit 12 BF par 1000 jours d'assistance. Elles surviennent essentiellement les premiers jours suivant l'assistance, avec un taux d'attaque important entre 0 et 10 jours, une progression encore présente entre 10 et 20 jours et un plateau après 20 jours, visible sur la figure 4.

Figure 4 : Incidence cumulée des bactériémies et fongémies



Prise en charge anti-infectieuse et flore microbiologique

Les patients sont classés selon leur traitement anti-infectieux. 39,5% des patients ont reçu un bolus de Cefazoline, 38,2% une trithérapie préemptive et 13,5% des patients étaient déjà sous antibiothérapie. 8,8% n'ont reçu aucun antibiotique et nous avons 13,5% soit 43 patients pour lesquels nous n'avons pas de donnée.

Tous les germes incriminés dans les BF ont été recueillis permettant de caractériser notre écologie microbiologique locale. En prenant les bactériémies globales, il en ressort une majorité de CGP représentant 21,3 % des patients dominée par les *Staphylococcus Epidermidis* et commensaux autres.

Concernant les bactériémies avérées la répartition est équitable entre CGP et BGN. Les CGP sont représentés essentiellement par les *Staphylococcus Epidermidis* et la famille des Entérocoques. Les BGN majoritaires sont les *Escherichia Coli*, les *Entérobacter Cloacae* et les *Klebsiella Pneumoniae*.

Les fongémies, quant à elles, représentent moins de 2% des BF enregistrées et seul des candidémies sont rapportées.

Les résultats détaillés sont rapportés dans le tableau III.

Tableau III : Recueil et répartition BF, stratégie anti-infectieuse

(N=366).

Facteurs	Fréquence*
Bactériémies et fongémies (BF)	
Absence de BF	254 (69.4)
BF avérée	71 (19.4)
BF probable	41 (11.2)
Microorganismes	
Cocci Gram-positif	
Staphylocoque auréus meticilline sensible	3 (0.8)
Staphylocoque auréus meticilline résistant	1 (0.3)
Staphylocoque Epidermidis	34 (9.3)
Entérocoque Fecalis	6 (1.6)
Entérocoque Faecium	5 (1.4)
CGP autres	29 (7.9)
Bacille Gram-négatif	
Escherichia Coli	9 (2.5)
Pseudomonas aeruginosa	3 (0.8)
Acinetobacter baumannii	1 (0.3)
Enterobacter Cloacae	5 (1.4)
Klebsiella Pneumoniae	6 (1.6)
Serratia marcescens	2 (0.6)
Clostridium Difficile	1 (0.3)
BGN autres	6 (1.6)
Infection fongique	
Candida glabrata	1 (0.3)
Candida parapsilosis	3 (0.8)
Candida lusitaniae	1 (0.3)
Stratégie antibiotique	
Absence d'antibioprophylaxie	28 (8.8)
Antibiothérapie préemptive	122 (38.2)
Cefazoline	126 (39.5)
Antibiothérapie en cours	43 (13.5)

* Les valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage).

CGP: Cocci gram positif

BGN: Bacilles gram négatif,

BF : Bactériémie et fongémie

Gestion de l'ECMO-VA

Les ECMO-VA étaient majoritairement posées en fémoro-fémoral avec un changement de site en axillaire pour la canule artérielle si le patient présentait des OAP réfractaires ou un syndrome d'Arlequin. Le diamètre des canules est défini en French, soit un chiffre trois fois plus élevé qu'en millimètre. Les canules étaient réparties en deux groupes pour avoir un nombre d'évènements suffisant pour l'analyse statistique. La séparation entre les deux groupes correspondait au diamètre médian.

Tableau IV : Gestion de l'ECMO (N=366)

Évènements	Valeurs*
Type de canulation	
Fémoro-fémoral	314 (85,8)
Central	52 (14,2)
Diamètre canule artérielle (Fr)	
< 18	269 (78,2)
>= 18	75 (21,8)
Diamètre canule veineuse (Fr)	
<= 22	189 (54,9)
> 22	155 (45,1)
Décharge ventriculaire gauche	
Non nécessaire	316 (86,3)
Canule de drainage gauche	16 (4,4)
Ballon de contre pulsion	3 (0,8)
aortique	
Impella	31 (8,5)
Durée d'assistance, <i>mediane</i> (IQR)	7.5 (4,0-12,0)

* Les valeurs sont exprimées en nombres (pourcentage) sauf indication contraire.
IQR: Ecart interquartile

Facteurs de risques de BF

En analyse univariée, on observe une association protectrice de la trithérapie préemptive (HR 0,52 ; IC95% [0,32-0,84] ; p=0,008) par rapport à l'antibioprophylaxie classique.

Après réalisation d'une analyse multivariée, les facteurs de risque associés significativement aux BF sont le saignement per-assistance (HR 1,50 ; IC95% [1,00-2,24] ; p=0,048) et l'implantation de canules veineuse de taille supérieure à 22Fr de diamètre (HR 1,53 IC95% [1,04-2,24] ; p=0,032).

Les résultats sont synthétisés respectivement dans le tableau V et VI.

Tableau V: Analyse univariée des facteurs prédictifs de BF sous ECMO (N=366)

Caractéristiques	HR	95% CI		p-value**
Age, Années	1,01	0,83	1,22	0,93
Sexe féminin	0,87	0,59	1,28	0,48
IMC, m ² /kg	1,16	0,97	1,40	0,11
Comorbidités				
Hypertension artérielle	1,31	0,90	1,91	0,15
Diabète	1,38	0,91	2,08	0,13
Arythmie cardiaque	1,40	0,96	2,04	0,085
Insuffisance rénale chronique	0,71	0,47	1,06	0,089
Dyslipidémie	1,22	0,83	1,80	0,32
Immunodépression	1,22	0,68	2,20	0,5
BPCO	1,38	0,82	2,32	0,23
Accident vasculaire cérébral	1,21	0,56	2,61	0,63
IGS2	1,07	0,88	1,30	0,48
Résultats biologiques				
Hémoglobine, g/dL	1,05	0,86	1,28	0,61
Fibrinogène, g/L	0,97	0,79	1,19	0,74
CRP, mg/dL	1,15	0,90	1,45	0,27
Lactate, mmol/L	0,91	0,74	1,13	0,4
Bilirubine totale, mg/dL	1,19	0,99	1,41	0,051
Créatininémie, mg/dL	0,93	0,74	1,18	0,56
Antibioprophylaxie				
Cefazoline	1 (reference)			-
Aucune	0,62	0,28	1,39	0,25
Antibiothérapie préemptive	0,52	0,32	0,84	0,008
Antibiothérapie préexistante	0,80	0,43	1,52	0,5
Autre				
Diamètre canule veineuse >22 Fr	1,36	0,93	2,00	0,12
Diamètre canule artérielle >=18 Fr	1,30	0,84	2,02	0,25
Post cardiectomie	1,18	0,80	1,73	0,4
Arrêt cardiaque	0,72	0,48	1,08	0,11
Complications				
Hémorragie	1,42	0,95	2,11	0,085
Thrombose patient	1,15	0,74	1,79	0,54
Ischémie mésentérique	1,53	0,21	11,03	0,67
Thrombose circuit	1,47	0,84	2,58	0,18
Ischémie aigue de membre	0,96	0,42	2,21	0,92

HR sont calculés par augmentation d'écart type pour les variables continues.

*: Après transformation logarithmique en tenant compte de l'hypothèse de log-linéarité.

**: En gras, les variables candidates à l'analyse multivariée.

IMC (indice de masse corporelle). BPCO (Bronchopneumopathie chronique obstructive). CRP (Protéine C-reactive). IGS2 (Index de gravité simplifié). CMD/CMH (Cardiomyopathie dilatée. Cardiomyopathie hypertrophique). SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë)

Tableau VI : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de BF (N=366)

Paramètres	HR	IC 95%	p-value
Hémorragie	1,50	1,01 – 2,24	0.048
Diamètre canule veineuse >22 Fr	1,53	1,04 – 2,24	0.032

Le Hazard ratio (HR) a été calculé à l'aide d'une analyse par un modèle de Cox multivariée avec une sélection automatique pas à pas descendante en incluant les variables suivantes : IMC, hypertension, diabète, fibrillation auriculaire, insuffisance rénale chronique, bilirubine totale, antibioprophylaxie, diamètre de la canule veineuse, arrêt cardiaque, hémorragie et thrombose du circuit.

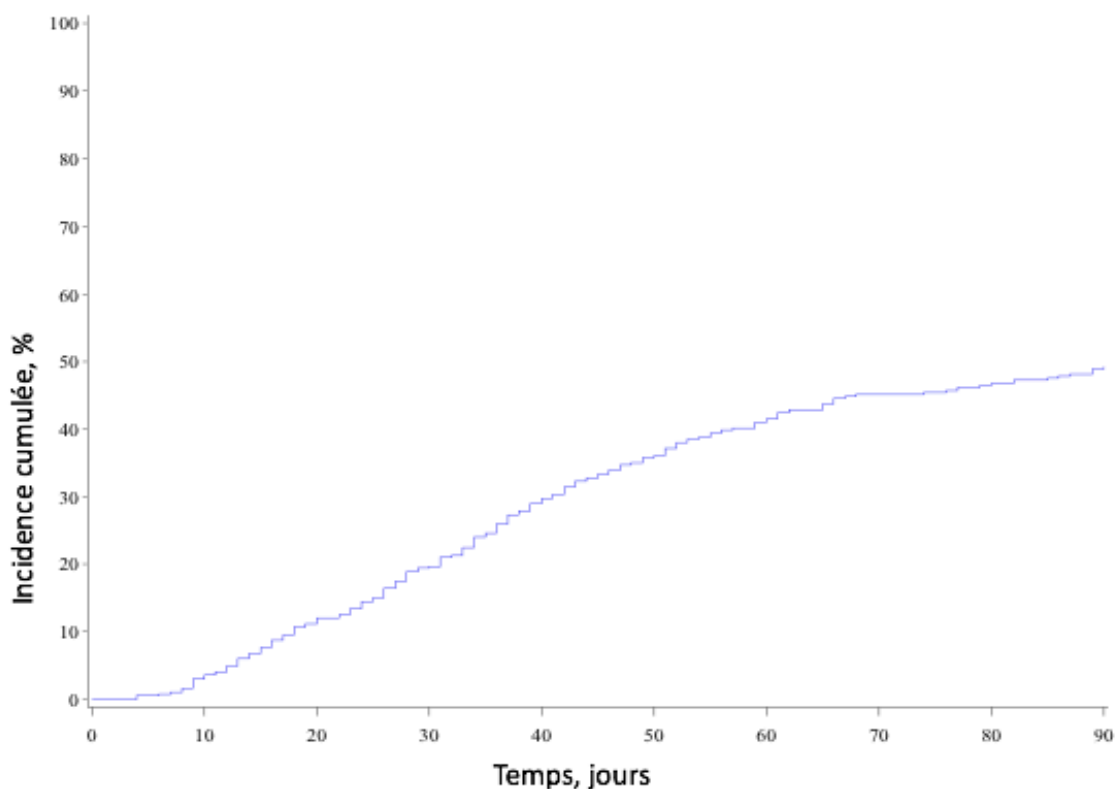
Pronostic des BF à 90 jours

Sortie d'hospitalisation vivant à 90 jours

L'incidence cumulée des sorties vivant hospitalier à 90 jours est illustrée dans la figure 5. Les BF sont associées à une baisse de la probabilité de sortir vivant d'hospitalisation en analyse univariée (HR à 0,65 IC95% [0,46-0,90] p=0,01).

Ce résultat est confirmé en analyse multivariée après ajustement aux facteurs de confusion prédéfinis (HR 0,67 IC95% [0,47-0,95] p=0,025).

Figure 5 : Incidence cumulée de sortie d'hospitalisation à 90 jours



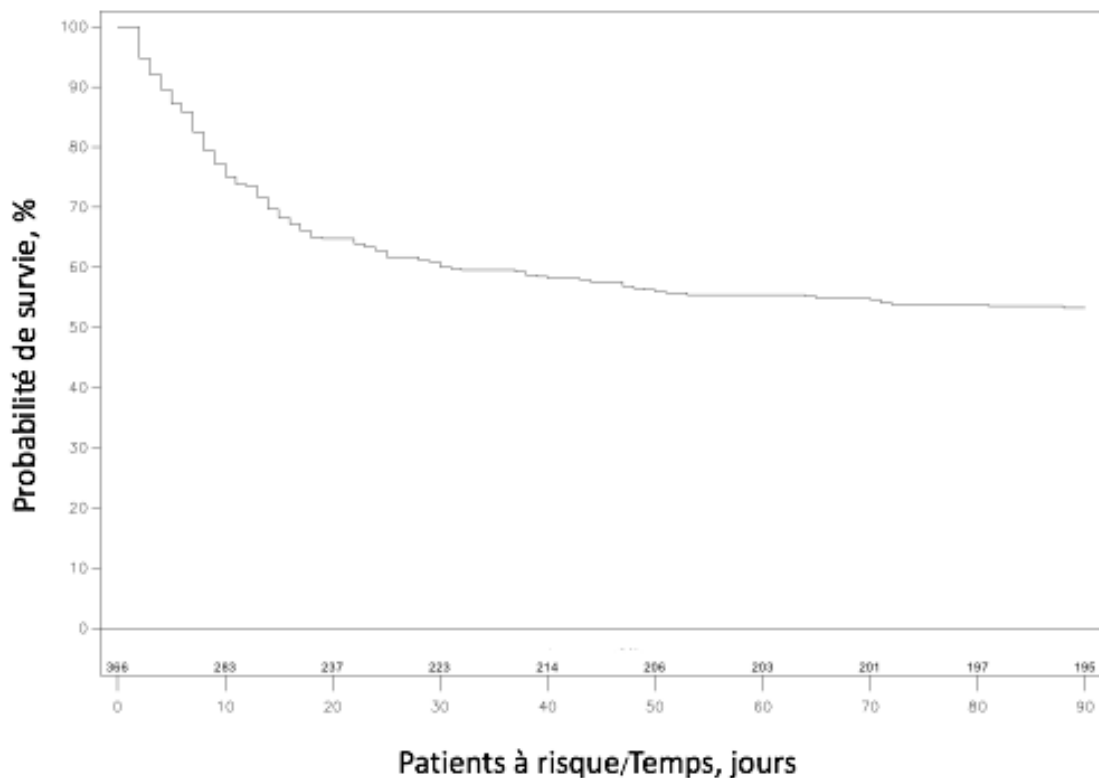
Mortalité à 90 jours

Le taux de mortalité censuré à 90 jours est de 53,3%.

Les patients du groupe BF ont une mortalité plus importante (HR à 1,95 IC95% [1,39-2,73] p=0,0001).

Après ajustement, les BF sont indépendamment associées à la mortalité (HR 1,89 IC95% [1,34-2,66] p=0,0003). Les autres facteurs de risque indépendamment associés à la mortalité à 90 jours était le saignement (HR 1,60 IC95% [1,12-2,29] p=0,01), les complications thrombotiques (HR 2,95 IC95% [2,14-4,08] p=0,0001), la survenue d'ACR (HR 1,56 IC95% [1,12-2,16] p=0,009), l'âge (HR 1,03 IC95% [1,02-1,05] p=0,001) et le score IGS2 (HR 1,015 IC95% [1,01-1,02] p=0,0003).

Figure 6 : Délai de survie cumulé



DISCUSSION

Incidences cumulées

Ce travail apporte des données sur l'incidence cumulée à 30 jours dans une population homogène assistée par ECMO-VA à la différence de nombreux articles couplant dans une même population ECMO-VA et ECMO-VV. Dans le cas de l'ECMO-VV le tableau clinique et pronostic de SDRA dépend initialement de l'infection respiratoire, avec des bactériémies secondaires retrouvées dans un deuxième temps, chronologie qui est totalement différente de notre population. Par ailleurs les pathologies à l'origine du choix de l'assistance entre ECMO-VA et ECMO-VV ainsi que le profil des patients sont très éloignés, rendant peu judicieux une agrégation de ces deux populations.(13) Un autre écueil de la littérature est le mélange des patients pédiatriques et adultes ce qui, là encore, semble peu pertinent sur le plan physiopathologique et méthodologique.(18) L'incidence cumulée de BF dans notre population est importante (30,6%), en comparaison des incidences rapportées entre 9 et 21% selon les études. (14)(20) On peut expliquer ce résultat par :

- notre choix d'inclure les bactériémies suspectées, sachant qu'il n'existe aucune attitude consensuelle concernant les germes contaminants éventuels, certaines études en tenant compte(21)(22) alors que d'autres non(23).
- Une stratégie diagnostic très protocolée avec des hémocultures pluriquotidiennes les premiers jours d'assistance puis au minimum une hémoculture quotidienne jusqu'au retrait de l'ECMO.

Le choix de maintenir les sous-catégories de BF nous paraît pertinent car il respecte la définition décrite dans la littérature (24) ; d'un point de vue méthodologique il permet de majorer la puissance de l'étude et au vu de la difficulté de diagnostic d'infection

chez ces patients assistés (17) et la pression antibiotique importante pouvant masquer les cultures positives suivantes, nous nous voulions exhaustif sur les BF.

Concernant uniquement les bactériémies avérées, le taux est de 19,4%.

Concernant les fongémies, on retrouve une incidence faible dans notre étude, représentant moins de 2% des patients ce qui est en cohérence avec des données antérieurement publiées par Cavayas et *al.*(25).

Facteurs de risque

L'antibiothérapie large spectre à visée préemptive était significativement protectrice en analyse univariée par rapport à une antibioprofylaxie classique par Céfazoline, cependant cet effet n'était pas retrouvé après analyse multivarié.

Aucun consensus n'existe à ce jour concernant l'antibioprofylaxie lors de la pose de l'ECMO. Cela se traduit par une grande hétérogénéité des pratiques même si l'administration d'une antibioprofylaxie semble être la norme dans la majorité des centres. Ainsi selon l'étude de Kao et *al.* portant sur les patients inclus dans le registre ELSO (Extracorporeal Life Support Organisation), une antibioprofylaxie était administrée par 77% des centres avec cependant une hétérogénéité entre les centres et au sein même des centres, portant sur les thérapeutiques anti-infectieuse et les durées de traitement, selon que le centre dispose ou non d'un protocole(26). Les centres utilisant des antibioprofylaxies durant toute la durée de l'assistance semblaient développer plus de fongémie et de BMR(15)(27).

Les facteurs de risque indépendant en analyse multivariée sont le saignement per assistance et l'utilisation de canules veineuses de diamètre supérieur à 22Fr.

Les complications hémorragiques sont décrites dans la littérature comme un facteur de risque de BF chez les patients sous ECMO(28)(29). L'association entre saignement et BF peut avoir différentes explications. Un choc hémorragique nécessite une prise

en charge en urgence, pouvant entraîner une négligence des règles d'asepsie, la manipulation des cathéters centraux, la transfusion de produits sanguins (30) et la réalisation d'actes invasifs(31) qui sont des facteurs de risque connu de BF. Ce dernier allonge la durée d'assistance et entraîne en phase aiguë un épisode de bas débit cardiaque favorisant les translocations digestives bactériennes et fongiques. De plus, un saignement digestif, nasal ou urinaire favorise la prolifération microbienne et l'abrasion des muqueuses exposant le patient à des risques de contamination

Le mécanisme précis de l'augmentation de BF avec l'utilisation de canules veineuses de diamètre important est inconnu. Une des explications pourrait être la nécessité d'un abord chirurgical plus invasif pour leur insertion. L'importance de nos données manquantes concernant le mode de canulation à savoir chirurgical, semi-chirurgical ou percutané nous a empêché d'intégrer cette variable à nos analyses statistiques.

La littérature encourage les stratégies les moins invasives possible pour réduire les complications associées au geste, ainsi Danial and *al*, rapporte dans son article une réduction significative des infections locales de 27,8% à 16,5% ($p=0,001$) par la technique de canulation percutanée (32).

Pronostic des BF

Dans ce travail, les BF sont un facteur de risque indépendant de mortalité et de délais de sortie d'hospitalisation allongé.

Cette surmortalité liée au BF a été décrite essentiellement dans les populations pédiatriques (9), alors que cette conclusion reste controversée dans la population adulte(14)(30). Les différences de définitions, d'approches statistiques, et de tailles d'échantillons peuvent expliquer en partie les conclusions divergentes retrouvées dans la littérature. Nos modèles statistiques de survies prenaient en considération les

risques compétitifs de décès et les variables à caractère temps dépendant, ce qui a permis d'aboutir à des conclusions plus globales. Les facteurs de risque indépendants de mortalité antérieurement décrits dans la littérature le restent dans notre étude, ce qui semble valider la pertinence de notre approche statistique(33)(34)(35)(35)

Nous avons étudié la sortie vivante d'hospitalisation en intégrant la durée de séjour comme variable temps dépendant et en prenant en compte la mortalité comme variable compétitive. Cette approche permet d'exclure l'effet de la mortalité sur la durée de séjour et ainsi d'en renforcer la pertinence clinique. L'impact négatif de la survenue d'une BF sur la durée de séjour est décrit dans la littérature(14).

Limites

Malgré une population importante, il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique exposée ainsi à des biais de confusions et à une validité externe moindre. L'utilisation d'analyses multivariées permet de limiter l'impact des facteurs confondants. Les caractéristiques démographiques de notre population (18) et la confirmation des facteurs de risque indépendants de mortalité déjà décrits, limitent l'impact du caractère monocentrique de notre étude sur la validité externe.

Nous déplorons les données manquantes concernant l'antibioprophylaxie et les patients classés sans traitement anti-infectieux. Effectivement l'antibioprophylaxie fait partie de nos pratiques et intègre notre protocole de service, ce qui dénote d'un biais de classement. L'absence de recueil de la technique chirurgicale de canulation est regrettable car il s'agit d'un facteur de risque connu de surinfection des canules et cette analyse aurait pu étayer les conclusions de notre analyse multivariée.

Malgré ces limites la taille conséquente de notre cohorte, l'homogénéité de la population et les approches statistiques prenant en comptes les risques compétitifs dans les modèles de survies sont un atout.

Néanmoins ces résultats nécessitent d'être confirmés de façon prospective.

CONCLUSION

L'incidence cumulée des BF est de 30,6% correspondant à 32 BF par 1000 jours d'assistance. Les facteurs de risques indépendants de BF sont le saignement per assistance et l'utilisation de canule veineuse de diamètre supérieur à 22Fr. La survenue d'une bactériémie est indépendamment associée à une mortalité plus élevée et une probabilité de sortie vivant d'hospitalisation réduite.

Une étude prospective devra être réalisée pour évaluer les différentes stratégies anti-infectieuses au cours de l'assistance, ce qui permettra de définir un protocole de soin. Elle permettra également d'observer l'impact des stratégies anti-infectieuse sur l'écologie microbiologique. La technique chirurgicale de canulation devra être recueillie lors de cette étude.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* févr 2010;139(2):302-11, 311.e1.
2. Charlesworth M, Venkateswaran R. SCTS Perspectives in Cardiothoracic Surgery Volume III. In 2018.
3. ELSO Guidelines General All ECLS Version 1_4.pdf [Internet]. [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS%20Version%201_4.pdf
4. Han JJ, Chen C, Chung J, Gaffey AC, Sotolongo A, Justice CM, et al. ECMO-Bridge to LVAD Therapy Is a Safe and Effective Strategy for Critically Ill Patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 1 avr 2017;36(4):S328.
5. Hoy FB, Mueller DK, Geiss DM, Munns JR, Bond LM, Linett CE, et al. Bridge to recovery for postcardiotomy failure: is there still a role for centrifugal pumps? *Ann Thorac Surg.* oct 2000;70(4):1259-63.
6. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J.* 1 sept 2015;36(33):2246-56.
7. Nichol G, Karmy-Jones R, Salerno C, Cantore L, Becker L. Systematic review of percutaneous cardiopulmonary bypass for cardiac arrest or cardiogenic shock states. *Resuscitation.* sept 2006;70(3):381-94.
8. Montgomery VL, Strotman JM, Ross MP. Impact of multiple organ system dysfunction and nosocomial infections on survival of children treated with extracorporeal membrane oxygenation after heart surgery. *Crit Care Med.* févr 2000;28(2):526-31.
9. Bloodstream infections during post-cardiotomy extracorporeal membrane oxygenation: Incidence, risk factors, and outcomes | Request PDF [Internet]. ResearchGate. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/329593332_Bloodstream_infections_during_post-cardiotomy_extracorporeal_membrane_oxygenation_Incidence_risk_factors_and_outcomes
10. Quand le cœur et/ou les poumons défontent : oxygénation extracorporelle par «ECMO» [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-321/quand-le-caeur-et-ou-les-poumons-defaillent-oxygenation-extracorporelle-par-ecmo>
11. Corley A, Lye I, Lavana JD, Ahuja A, Anstey CM, Jarrett P, et al. Nosocomial infection prevalence in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): protocol for a point prevalence study across Australia and New Zealand. *BMJ Open.* juill 2019;9(7):e029293.
12. Koulenti D, Garnacho-Montero J, Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis.* avr 2014;27(2):174-83.
13. Masson E. Diminution de l'expression monocytaire de HLA-DR et risque d'infection hospitalière [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/253670/diminution-de-l'expression-monocytaire-de-hla-dr-et>
14. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, et al. Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation: risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol.* janv 2013;34(1):24-30.
15. Sun H-Y, Ko W-J, Tsai P-R, Sun C-C, Chang Y-Y, Lee C-W, et al. Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* nov 2010;140(5):1125-1132.e2.
16. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. [CDC definitions for nosocomial infections 1988]. *Z Arztl Fortbild (Jena).* 10 sept 1991;85(17):818-27.
17. Kim DW, Cho HJ, Kim GS, Song SY, Na KJ, Oh SG, et al. Predictive Value of Procalcitonin for Infection and Survival in Adult Cardiogenic Shock Patients Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Chonnam Med J.* janv 2018;54(1):48-54.
18. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R | van Buuren | *Journal of Statistical Software* [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.jstatsoft.org/article/view/v045i03>
19. Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P, Extracorporeal Life Support Organization Task Force on Infections, Extracorporeal Membrane Oxygenation. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatr Crit Care Med.* mai 2011;12(3):277-81.
20. Schmidt M, Bréchet N, Hariri S, Guiguet M, Luyt CE, Makri R, et al. Nosocomial Infections in Adult Cardiogenic Shock Patients Supported by Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Clin Infect Dis.* 15 déc 2012;55(12):1633-41.

21. Burket JS, Bartlett RH, Vander Hyde K, Chenoweth CE. Nosocomial infections in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis.* avr 1999;28(4):828-33.
22. Steiner CK, Stewart DL, Bond SJ, Hornung CA, McKay VJ. Predictors of acquiring a nosocomial bloodstream infection on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* mars 2001;36(3):487-92.
23. Kaczala GW, Paulus SC, Al-Dajani N, Jang W, Blondel-Hill E, Dobson S, et al. Bloodstream infections in pediatric ECLS: usefulness of daily blood culture monitoring and predictive value of biological markers. The British Columbia experience. *Pediatr Surg Int.* 1 févr 2009;25(2):169-73.
24. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* juin 1988;16(3):128-40.
25. Fungal infections in adult patients on extracorporeal life support | Critical Care | Full Text [Internet]. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2023-z>
26. Kao LS, Fleming GM, Escamilla RJ, Lew DF, Lally KP. Antimicrobial prophylaxis and infection surveillance in extracorporeal membrane oxygenation patients: a multi-institutional survey of practice patterns. *ASAIO J.* juin 2011;57(3):231-8.
27. Hsu M-S, Chiu K-M, Huang Y-T, Kao K-L, Chu S-H, Liao C-H. Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Hospital Infection.* nov 2009;73(3):210-6.
28. Nosocomial blood stream infections in patients treated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome - PubMed [Internet]. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28124861/>
29. Na SJ, Chung CR, Choi HJ, Cho YH, Yang JH, Suh GY, et al. Blood Stream Infection in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure. *Infect Control Hosp Epidemiol.* juill 2018;39(7):871-4.
30. Tauriainen T, Kinnunen E-M, Laitinen I, Anttila V, Kiviniemi T, Airaksinen JKE, et al. Transfusion and blood stream infections after coronary surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 févr 2018;26(2):325-7.
31. Biancari F, Mikkola R, Heikkinen J, Lahtinen J, Airaksinen KEJ, Juvonen T. Estimating the risk of complications related to re-exploration for bleeding after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* janv 2012;41(1):50-5.
32. Danial P, Hajage D, Nguyen LS, Mastroianni C, Demondion P, Schmidt M, et al. Percutaneous versus surgical femoro-femoral veno-arterial ECMO: a propensity score matched study. *Intensive Care Med.* déc 2018;44(12):2153-61.
33. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, Menaker J, Rector R, Herr D, et al. Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *Ann Thorac Surg.* févr 2016;101(2):682-9.
34. Wu M-Y, Chou P-L, Wu T-I, Lin P-J. Predictors of hospital mortality in adult trauma patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for advanced life support: a retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 8 févr 2018;26(1):14.
35. Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, Di Mauro M, Barili F, Geskes G, et al. Neurologic Injury in Adults Supported With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: Findings From the Extracorporeal Life Support Organization Database. *Crit Care Med.* août 2017;45(8):1389-97.
36. Pineton de Chambrun M, Bréchet N, Lebreton G, Schmidt M, Hekimian G, Demondion P, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock post-cardiac arrest. *Intensive Care Med.* déc 2016;42(12):1999-2007.

ANNEXES

CURRICULUM VITAE

Benoît Ghozlan, né le 2 novembre 1991 à Grenoble (38), célibataire.

Externat de médecine réalisé à Montpellier de 2009 à 2016

Concours de l'internat ; année 2015-2016. Résultat à l'examen classant national : 1755ème sur 8124.

Affectation au DES d'anesthésie réanimation à Lille.

Stage d'interne :

Première année : Anesthésie Dunkerque (Dr Avertin) – Réanimation polyvalente Béthune (Dr Vinsonneau).

Deuxième année : Réanimation neurochirurgicale CHRU Lille (Dr Verdin) – Anesthésie neurochirurgicale CHRU Lille (Pr Tavernier) - Anesthésie pédiatrique CHRU Lille (Dr Lafargue)

Troisième année : Réanimation chirurgicale cardiaque et cardio-vasculaire CHRU Lille (Dr Robin) – Anesthésie chirurgie viscérale CHRU Lille (Pr Lebuffe)

Quatrième année : Réanimation médicale CHRU Lille (Pr Mathieu) – Maternité CHRU Lille (Dr Richart) – Anesthésie pédiatrique (Dr Lafargue)

Cinquième année : Anesthésie générale Roubaix (Dr Alawwa) – Anesthésie Cardiaque et cardio-vasculaire CHRU Lille (Dr Robin) – Anesthésie spécialités chirurgicales (Dr Lambelin).

Thèse d'exercice le 15 octobre 2021 portant le titre : Aspects épidémiologiques et pronostics des bactériémies et fongémies sous ECMO-VA : une étude rétrospective sur 366 patients.

Projet après l'obtention du DES : Assistanat Bachelot entre le pôle d'anesthésie réanimation cardiaque, cardio-vasculaire et cardiothoracique du CHRU de Lille, et le

pôle de réanimation médicale du CHRU de Lille pour la validation du DESC de Réanimation, couplé à 20 pour cent avec l'anesthésie Roubaix.

AUTEUR(E) : Nom : GHOZLAN

Prénom : Benoit

Date de soutenance : 15 Octobre 2021

Titre de la thèse : Aspects épidémiologiques et pronostics des bactériémies et fongémies sous ECMO-VA : une étude rétrospective sur 366 patients

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : *Anesthésie Réanimation cardiaque*

DES + spécialité : *Anesthésie Réanimation*

Mots-clés : ECMO veino-artérielle, bactériémie, fongémie, incidence pronostic.

Résumé :

Contexte : L'assistance circulatoire par extracorporel membrane oxygenation veino-artériel (ECMO-VA) reste associée à un taux important de complications, notamment infectieuses. Ces dernières pourraient en majorer la morbidité et la mortalité. L'objectif de cette étude est de calculer l'incidence cumulée des bactériémies et/ou des fongémies (BF) sous ECMO-VA, d'en identifier les facteurs de risque et l'impact sur le pronostic.

Méthodes : Étude rétrospective monocentrique menée au CHRU de Lille entre janvier 2013 et janvier 2020. Ont été inclus, les adultes non moribonds, assistés par ECMO-VA depuis plus de 48 heures. Les critères de jugement étaient la sortie vivant d'hospitalisation, la mortalité à 90 jours. Des modèles multivariés à risques compétitifs ont été utilisés pour expliquer les variables dépendantes étudiées.

Résultats : 366 patients ont été inclus, l'incidence des BF était de 30,6 % (n=112), soit 32 BF par 1000 jours d'assistance, survenant essentiellement les 10 premiers jours. La survenue de BF est un facteur indépendant d'augmentation de la mortalité

(HR 1,89 [IC95 % 1,34-2,66]) et de réduction du taux de sortie vivant d'hospitalisation (HR 0,67 [IC95% 0,47-0,95]). Les deux facteurs de risques de BF retrouvés après analyse multivariée sont le saignement sous ECMO-VA et le diamètre des canules veineuses supérieur à 22 Fr.

Conclusion : Les BF sont fréquentes sous ECMO-VA, sont associées à une mortalité accrue et à un taux réduit de sortie vivant d'hospitalisation. Les saignements per assistance et les canules veineuses de diamètre supérieur à 22 Fr sont des facteurs de risque associés à la survenue des BF.

Composition du Jury :

Président : Professeur Eric Kipnis

Assesseurs : Professeur André Vincentelli – Dr Emmanuel Robin

Directeur de thèse : Dr Mouhamed Djahoum Moussa

