



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Association entre le syndrome inflammatoire biologique et les complications thrombotiques sous ECMO veino-artérielle périphérique :
Une étude rétrospective de la cohorte lilloise

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2024 à 18 h
au Pôle Formation de la Faculté de Médecine de Lille
par Oliver LUKOWIAK

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Francis JUTHIER

Madame la Professeure Delphine HUET-GARRIGUE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Mouhamed Djahoum MOUSSA

Travail du Service d'Anesthésie-Réanimation Cardio-Vasculaire et Pulmonaire de l'Institut Cœur-Poumon du Centre Hospitalo-Universitaire de Lille

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Préambule

Le candidat et le directeur de thèse déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts en rapport avec le travail présenté au cours des trois dernières années précédant la date de soutenance de thèse.

Abréviations

ACR	Arrêt Cardio-Respiratoire
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CC	Choc Cardiogénique
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CRP	Protéine C-Réactive
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
ELSO	<i>Extracorporeal Life Support Organization</i>
ECMO	Oxygénation par Membrane Extra-Corporelle
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FT	Facteur Tissulaire
GPIbα	Glycoprotéine Iba
IABP	<i>Intra Aortic Ballon Pump</i>
IL	Interleukine
LDH	Lactate Déshydrogénase
MTEV	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
NO	Monoxyde d'Azote
NETs	<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
PaCO₂	Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone
PaO₂	Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone
PCT	Procalcitonine
PF4	Facteur Plaquettaire 4
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score II</i>
SCAI	<i>Society for Cardiovascular Angiography and Interventions</i>
TCA	Temps de Céphaline Activé
TNF-α	Facteur de Nécrose Tumorale Alpha
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
VWF	Facteur de Von Willebrand
VA	Veino-artérielle
VV	Veino-veineuse

Table des matières

Avertissement.....	2
Préambule.....	3
Abréviations.....	4
Table des matières.....	5
Introduction.....	7
1. Oxygénation par membrane extracorporelle veino-artérielle.....	7
1.1. Historique et principe de fonctionnement de l'ECMO VA.....	7
1.2. Positionnement de l'ECMO VA dans la stratégie thérapeutique.....	8
1.3. Indications et contre-indications de l'ECMO VA.....	9
1.4. Complications liées à l'hémostase sous ECMO VA.....	11
1.5. Complications thrombotiques sous ECMO VA.....	12
1.6. Mécanismes biologiques prothrombotiques sous ECMO VA : inflammation et coagulation, un duo indissociable.....	13
1.6.1. Activation des voies contact, du complément et de la coagulation et inflammation : réactions simultanées et synergiques.....	14
1.6.2. Autres voies d'activation de la coagulation.....	15
1.6.3. Activation plaquettaire et inflammation.....	16
1.6.4. Hémolyse et activation plaquettaire.....	17
1.6.5. NETose septique et aseptique.....	17
1.6.6. Autres mécanismes.....	18
2. Hypothèse de l'étude.....	18
3. Marqueurs biologiques inflammatoires.....	19
4. Objectif.....	21
Matériel et Méthodes.....	22
1. Design de l'étude.....	22
2. Cadre de l'étude.....	22
3. Patients.....	24
4. Variables.....	24
5. Analyse des données.....	27
5.1. Analyse statistique.....	27
5.2. Traitement des données et significativité.....	29
5.3. Cadre réglementaire.....	29
Résultats.....	30

1. Diagramme de flux.....	30
2. Caractéristiques des patients.....	31
3. Complications thrombotiques.....	32
3.1. Incidence	32
3.2. Cinétique inflammatoire	33
3.3. Association des marqueurs inflammatoires aux complications thrombotiques	35
4. Mortalité	39
4.1. Incidence	39
4.2. Association des marqueurs inflammatoire à la mortalité.....	40
Discussion	43
1. Principaux résultats de l'étude	43
2. Discussion des principaux résultats.....	44
2.1. Complications thrombotiques.....	44
2.2. Syndrome inflammatoire	45
2.3. Lien entre thrombose et inflammation.....	46
2.4. Mortalité	47
3. Discussion de la méthode.....	48
3.1. Forces.....	48
3.2. Faiblesses.....	48
3.3. Perspectives	50
Conclusion.....	51
Liste des tables.....	52
Liste des figures	53
Références	54
Annexes.....	60

Introduction

1. Oxygénation par membrane extracorporelle veino-artérielle

L'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) veino-artérielle (VA), appelée *veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation* en anglais, est une technique de support circulatoire d'ultime recours dans les chocs cardiogéniques (CC) dits réfractaires. Ces derniers sont ceux qui ne répondent pas à un traitement médical et de support respiratoire ou rénal bien conduit. Cette technique a connu un essor considérable ces dernières années et se positionne, avec la pompe axiale trans-aortique Impella®, comme une assistance circulatoire mécanique de référence (1).

1.1. Historique et principe de fonctionnement de l'ECMO VA

Initialement développée dans les années 1970 dans le cadre de syndrome de détresse respiratoire aigüe (2), les progrès techniques ont permis une transformation de la technique de suppléance respiratoire, l'ECMO veino-veineuse (VV), en une technique de suppléance cardiocirculatoire et respiratoire. L'ECMO VA permet de restaurer en urgence une perfusion tissulaire et une oxygénation, limitant ainsi l'aggravation des dysfonctions organiques (3).

L'ECMO VA (**Figure 1**) est constituée d'une canule veineuse d'aspiration, d'une pompe délivrant un débit, d'un oxygénateur, généralement en polyméthylpentène, permettant les échanges gazeux, d'une canule artérielle de réinjection et d'une console permettant de régler les paramètres du dispositif (4).

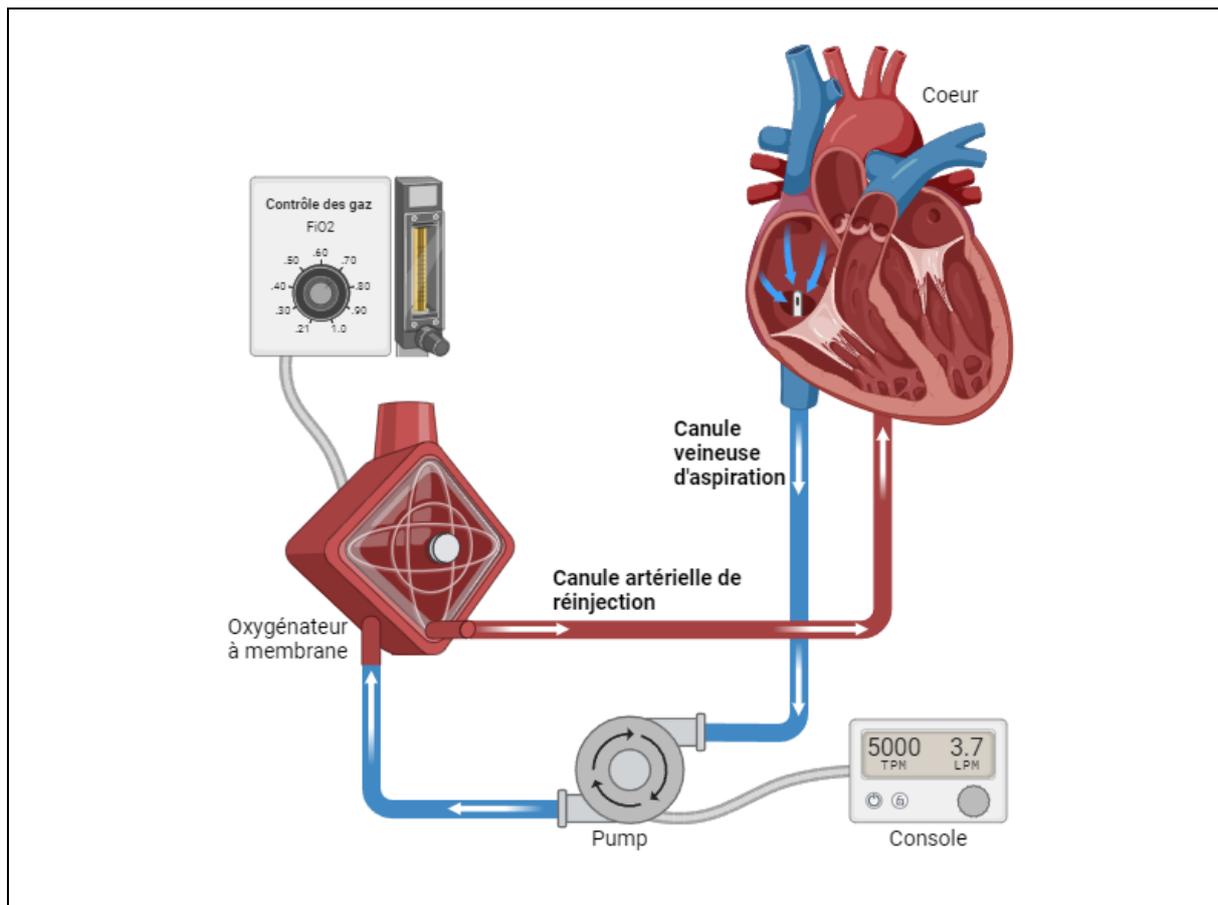


Figure 1 – Schéma d'un dispositif d'ECMO VA†

† ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle

1.2. Positionnement de l'ECMO VA dans la stratégie thérapeutique

De nombreuses études ont pu démontrer l'intérêt de l'ECMO dans des situations cliniques diverses. Dans une méta-analyse de la Cochrane en 2023, il a été établi que l'utilisation de l'ECMO VA réduit la mortalité à 90 jours par rapport aux stratégies conventionnelles chez les patients atteints de CC (5).

Cependant, une incertitude demeure quant à son efficacité en termes de morbi-mortalité dans les CC ischémiques peu sévères ou en cas d'implémentation trop précoce. En effet, l'étude randomisée contrôlée ECLS-SHOCK, qui portait sur les CC ischémiques revascularisés, n'avait pas retrouvé de différence entre une prise en

charge précoce par ECMO VA en association à un traitement médical bien conduit, comparée à celle d'une prise en charge médicale seule (6). Le recours à l'ECMO dans ces conditions, était associé à un surrisque de morbidité, en l'occurrence, les complications hémorragiques et les ischémies de membres.

Ces résultats viennent renforcer ceux de l'étude ECMO-CS et Euro-SHOCK, soulignant ainsi la grande morbidité associée à ce dispositif (7,8). Ces études confirment la nécessité de réserver cette technique aux formes les plus graves de CC après une évaluation fine de la balance bénéfice-risque.

1.3. Indications et contre-indications de l'ECMO VA

Les indications d'assistance par ECMO VA sont variées dans la littérature, mais toutes s'apparentent à la correction d'une dysfonction cardiocirculatoire aiguë, dont le modèle physiopathologique correspond à celui du CC réfractaire de catégorie SCAI D ou SCAI E (**Annexe 1**) ou encore à l'arrêt cardiaque réfractaire (9,10).

Les indications les plus couramment rencontrées dans le cadre du CC sont (11) :

- L'infarctus du myocarde
- L'échec de sortie de circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque
- La stabilisation avant chirurgie cardiaque en cas de défaillance pré-opératoire
- La myocardite fulminante
- L'angioplastie d'une coronaropathie à risque avec dysfonction gauche sévère
- L'intoxication médicamenteuse grave aux cardiotoxiques
- L'embolie pulmonaire grave
- L'hypothermie sévère

Actuellement, l'ECMO VA est une technique temporaire, indispensable en situation critique afin de stabiliser le patient, dont la finalité est d'offrir du temps pour (12) :

- Une évaluation approfondie en vue de l'implémentation d'une solution durable (*Bridge-To-Decision*)
- Une guérison du cœur natif sans recours à une nouvelle assistance (*Bridge-To-Recovery*)
- Une absence de guérison du cœur natif avec recours à une assistance de longue durée (*Bridge-To-Left Ventricular Assist Device*)
- Une absence de guérison du cœur natif avec recours à une transplantation cardiaque (*Bridge-To-Transplant*)

Les contre-indications sont importantes à prendre en compte lors de l'évaluation de la mise en place de cette technique invasive, en raison de son association avec une forte morbi-mortalité (13) :

- Des pathologies incompatibles avec un retour à une vie normale
- Des pathologies préexistantes affectant fortement la qualité de vie (troubles neurologiques avancés, cancer en phase terminale, risque de saignement majeur sous anticoagulation systémique)
- Un âge important et/ou une morphologie atypique du patient
- Une absence d'accès vasculaire permettant la canulation
- Une insuffisance aortique sévère
- Une futilité de la technique chez des patients en phase terminale d'une pathologie chronique ou en état pré-morbide

1.4. Complications liées à l'hémostase sous ECMO VA

Bien que l'ECMO VA puisse être bénéfique aux patients, elle comporte des risques significatifs par la survenue de complications majeures : hémorragiques, infectieuses, thrombotiques, mécaniques, hématologiques, neurologiques, rénales et pulmonaires. Ces complications peuvent compromettre l'état du patient, en le menant vers une défaillance multiviscérale ou en engendrant des lésions organiques et fonctionnelles pouvant altérer significativement sa qualité de vie en cas de survie (14). L'ECMO VA reste associée à une morbidité et à une mortalité importante. Le taux de mortalité avoisine les 40 – 50% à 30 jours et la morbidité est encore plus élevée (6,15,16).

Parmi les complications qui participent à cette morbidité élevée et potentiellement en lien avec la mortalité, les complications liées à l'hémostase sont au premier plan. En effet, les complications hémorragiques concernent jusqu'à 60% des patients assistés et les complications thrombotiques atteignent, quant à elles, plus de 25 % des patients lorsque l'on s'intéresse aux thromboses systémiques cliniques (17,18). De plus, l'incidence de ces dernières peut atteindre 62% dans les séries autopsiques (19). Enfin, les complications thrombotiques sur le circuit d'ECMO VA, quant à elles, concernent plus de 80% des patients (20).

Alors que plusieurs travaux se sont intéressés aux complications hémorragiques sous ECMO VA, amenant à des propositions d'harmonisation des définitions du saignement sous ECMO VA (21), les complications thrombotiques sont moins bien étudiées en proportion et moins bien structurées, alors même que leur incidence réelle semble être plus élevée. Une meilleure compréhension des déterminants des complications thrombotiques est nécessaire pour mieux les prévenir, apportant ainsi un levier supplémentaire afin d'améliorer le pronostic des patients sous ECMO VA.

1.5. Complications thrombotiques sous ECMO VA

La survenue d'une complication thrombotique grève le pronostic des malades et a un impact sur la mortalité (18,22). Afin de réduire ce risque, une anticoagulation systémique est nécessaire dans la majorité des cas (23–25). Un équilibre judicieux est alors nécessaire entre prévention des complications thrombotiques et risques de saignements.

Deux types de complications thrombotiques peuvent être distingués selon leurs localisations :

- Les complications thrombotiques systémiques survenant chez le patient, pouvant être à l'origine de défaillances d'organes graves
- Les complications thrombotiques du circuit de l'ECMO VA, à l'origine d'un défaut d'oxygénation, d'une altération de la performance de la tête de pompe ou d'un changement de circuit à risque de complications hémodynamiques

Des facteurs de risque ont déjà été identifiés dans la littérature et dans l'expérience clinique comme étant associés à la majoration de l'incidence des complications thrombotiques sous ECMO VA. L'âge plus jeune (26), le niveau d'anticoagulation (25), le bas débit, l'hypovolémie, la durée de l'ECMO VA, la vitesse de pompe basse, les flux turbulents, la taille des canules, les troubles de la coagulation prothrombotiques promeuvent la survenue des complications thrombotiques.

Les troubles de la coagulation prothrombotiques interagissent fortement avec ces divers facteurs. Ce faisant l'inflammation, intimement liée à la coagulation, pourrait jouer un rôle important dans la formation de thromboses sous ECMO VA.

1.6. Mécanismes biologiques prothrombotiques sous ECMO VA : inflammation et coagulation, un duo indissociable

L'ECMO VA est caractérisée par un phénotype double, à la fois pro-hémorragique et prothrombotique, bien décrit dans la littérature et enrichi par les travaux de notre équipe. Plusieurs aspects du phénotype prothrombotique nécessitent d'être rappelés pour soutenir le propos de ce travail.

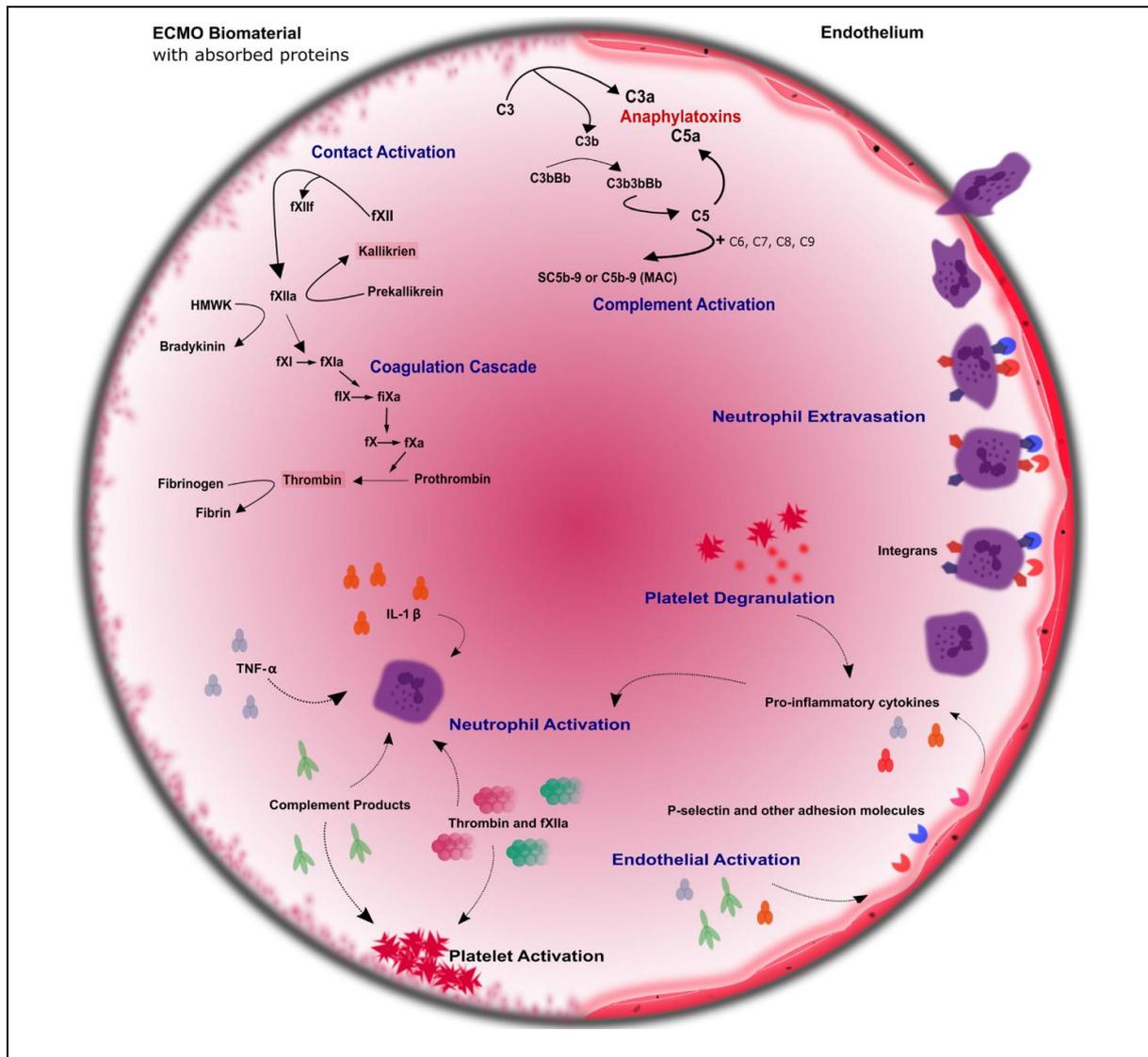


Figure 2 – Réponse inflammatoire sous ECMO[†]

D'après Millar et al. (27)

[†] ECMO signifie oxygénation par membrane extra-corporelle

* *A gauche* : Biomatériel de l'ECMO – *A droite* : Endothélium – *De haut en bas* : Anaphylatoxines, Activation de la voie contact, Activation du complément, Cascade de la coagulation, Extravasation neutrophilique, Dégranulation plaquettaire, Cytokines pro-inflammatoires, Activation neutrophilique, Activation endothéliale, et Activation plaquettaire

La mise en contact du compartiment sanguin avec les biomatériaux de l'ECMO et le fonctionnement en débit continu avec des régimes de contraintes de flux supramaximaux vont être responsables d'un cortège de réactions procoagulantes intenses, associé à des interactions intimes avec l'inflammation systémique (**Figure 2**). Ces phénomènes biologiques sont des déterminants majeurs du phénotype prothrombotique lié à l'ECMO, favorisant ainsi la formation de thromboses tant au sein du circuit qu'à l'échelle systémique (18).

1.6.1. Activation des voies contact, du complément et de la coagulation et inflammation : réactions simultanées et synergiques

Bien décrite dans la littérature, l'activation du système contact déclenche de manière intriquée et synergique la réaction inflammatoire, la cascade du système du complément et la cascade de la coagulation (27).

L'interaction entre le compartiment sanguin et les circuits inertes négativement chargés de l'ECMO induit le clivage du facteur XII en facteur XIIa et initie différentes protéases participant aux voies du système contact.

Une première conséquence est le clivage de la prékallitréine en kallitréine qui elle-même hydrolyse le kininogène de haut poids moléculaire en bradykinine. La kallitréine participe à l'activation des polynucléaires neutrophiles, et la bradykinine favorise la production de différents médiateurs de l'inflammation dont le monoxyde d'azote (NO), le *tumor necrosing factor alpha* (TNF- α) et l'interleukine 10 (IL-10).

Deuxièmement, l'activation de la voie contact induit déclenche la cascade du système du complément avec la formation du C5a, du C3a, et C3b et du complexe d'attaque membranaire. Cette activation du système immunitaire inné provoque une activation monocytaire, mais aussi une augmentation du recrutement leucocytaire et de la perméabilité vasculaire.

La troisième conséquence est l'activation de la cascade de la coagulation, centrale dans la formation des complications thrombotiques sous ECMO et à l'origine du rationnel d'anticoagulation systématique appliqué dans les prises en charge. L'activation du facteur XIIa initie la voie intrinsèque de la coagulation, qui aboutit à la génération de thrombine et de la conversion du fibrinogène en fibrine. La thrombine générée est à l'origine de plusieurs interactions avec les acteurs de l'inflammation. Ainsi, elle augmente l'expression de la P-selectine et E-selectine des cellules endothéliales, avec pour conséquence une promotion du recrutement, de l'adhésion et de l'activation des polynucléaires neutrophiles.

1.6.2. Autres voies d'activation de la coagulation

La coagulation peut également être activée par la voie extrinsèque sous ECMO (27). En effet, les conditions pro-inflammatoires favorisent l'expression du facteur tissulaire (FT) monocytaire et endothélial, médié par le TNF- α et l'IL-6. La production de ces cytokines dans ce contexte est en lien avec différents médiateurs parmi lesquels le système du complément ainsi que l'interaction entre les *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) et leurs récepteurs.

Cette activation de la voie extrinsèque au cours de l'ECMO amplifie le signal prothrombotique initié par la voie intrinsèque.

1.6.3. Activation plaquettaire et inflammation

Actrices majeures de l'hémostase primaire, les plaquettes vont agir de manière spécifique au sein de l'ECMO du fait de leur adhésion au fibrinogène préalablement adsorbé par les biomatériaux (27).

À la suite d'une activation combinée due aux conditions physiques, à la génération de thrombine et à l'activation du complément, les plaquettes vont libérer des granules contenant une variété importante de médiateurs solubles, dont un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires.

Elles vont aussi être capables de former des conjugués leucocytaires avec les monocytes et les neutrophiles, à l'origine d'une sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires et du FT circulant.

De plus, les contraintes de flux supraphysiologiques induites par l'ECMO favorisent l'activation plaquettaire via l'interaction entre la glycoprotéine Iba (GPIba) et le facteur de von Willebrand (VWF). Cette interaction est rendue possible par l'exposition du domaine A1 du VWF, provoquée par son élongation sous l'effet des contraintes de flux excessivement élevées. Ce domaine A1 se lie à la sous-unité GPIba, entraînant ainsi l'activation plaquettaire.

1.6.4. Hémolysse et activation plaquettaire

L'hémolyse est une complication fréquente sous ECMO. Elle est liée aux contraintes de flux importantes et aboutit à la production d'hémoglobine libre plasmatique. Cette dernière, en se liant au domaine A2 du VWF, a une action amplificatrice de l'interaction entre GPIIb α plaquettaire et le VWF (27), amplifiant ainsi l'activation plaquettaire flux-dépendante.

De plus, l'hémoglobine libre circule en adsorbant le NO circulant, favorisant ainsi l'activation plaquettaire et par conséquent le phénotype prothrombotique sous ECMO.

1.6.5. NETose septique et aseptique

L'activation des polynucléaires neutrophiles est également liée à un autre processus inflammatoire aseptique centré sur les DAMPs, abondamment présents sous ECMO et possiblement en lien avec la gravité clinique des patients en CC.

Une fois activés, les polynucléaires neutrophiles se réorganisent structurellement et déclenchent la libération de pièges neutrophiliques extracellulaires appelés *neutrophil extracellular traps* (NETs). En complément de leur capacité à piéger certains microorganismes pathogènes, les NETs ont démontré une action procoagulante par leur capacité à activer directement la voie du facteur XII, d'inhiber l'action de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire et de promouvoir l'adhésion plaquettaire (28). Par cette action, les NETs sont impliqués dans le phénotype prothrombotique observé dans les états septiques ou dans les agressions à risque de surexpression des DAMPS.

Notre équipe a démontré la présence des NETs dans le contexte septique de la COVID-19 sévère nécessitant un support par ECMO VV, de même que les contextes aseptiques de support par ECMO VA pour CC réfractaire (29,30).

1.6.6. Autres mécanismes

D'autres mécanismes interviennent dans le phénotype prothrombotique, comme la production d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaire (PF4) en l'absence de thrombopénie induite par l'héparine avérée (31).

Les patients présentant des anomalies de la coagulation, comme une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou une thrombocytopénie, sont également plus à risque de développer des complications thrombotiques (18).

2. Hypothèse de l'étude

L'analyse des déterminants biologiques des complications thrombotiques sous ECMO VA souligne un lien étroit entre ces différents composants et la réaction inflammatoire sous différentes formes.

L'intensité de la réaction inflammatoire pourrait représenter non seulement un marqueur de la gravité du tableau clinique, mais aussi un marqueur d'agrégation de ces différents phénomènes prothrombotiques.

Les marqueurs inflammatoires pourraient donc être prédictifs de la survenue des complications thrombotiques sous ECMO VA.

3. Marqueurs biologiques inflammatoires

La réaction inflammatoire est un mécanisme de l'immunité mis en jeu pour protéger l'organisme en réponse à une agression exogène ou endogène.

Une description fine de la réaction inflammatoire basée sur le dosage des cytokines n'est pas disponible en routine pour une application clinique rapide et étendue. Cela étant, la réaction inflammatoire peut être approchée par la mesure des concentrations de biomarqueurs circulants. Parmi les biomarqueurs utilisés pour diagnostic et pour suivre l'évolution de l'inflammation, nous nous sommes intéressés à la protéine C-réactive (CRP), la procalcitonine (PCT) et la leucocytose.

La CRP est une protéine produite par le foie en réponse à une inflammation systémique, principalement stimulée par l'IL-6 (32). In vivo, la CRP permet la reconnaissance des pathogènes et des cellules endommagées. De plus, elle possède un effet prothrombotique propre : membre d'une superfamille pentamérique hautement conservée, la protéine pCRP s'active en pCRP*, capable de se lier sur des membranes enrichies en phosphorylcholine, avant de se dissocier en mCRP. Ces monomères sont capables d'activer les plaquettes et la voie classique du complément. Les causes d'élévation de la CRP sont nombreuses pouvant être d'origine non infectieuses : auto-inflammation, traumatisme, thrombose (33).

La PCT est un précurseur de la calcitonine, produit à des niveaux supraphysiologiques au niveau tissulaire, classiquement lors de réactions inflammatoires infectieuses d'origine bactériennes (34). Elle est produite sous l'effet d'endotoxines circulantes et de certaines cytokines comme l'IL-6, le TNF- α , et l'IL-1b. Même si la PCT est principalement retrouvée lors de ces infections, elle peut être

produite dans d'autres situations de stress intense comme les brûlures, les états de choc et la chirurgie majeure.

La leucocytose correspond à l'augmentation du nombre de globules blancs dans le sang (35). Induite par une prolifération leucocytaire en réaction aux cytokines pro-inflammatoires et à une démargination leucocytaire, c'est un élément classique des réactions inflammatoires.

Outre leur utilisation en tant qu'outil de diagnostic et de monitoring, certains marqueurs inflammatoires possèdent une valeur pronostique propre et sont associés à la mortalité des patients, en particulier lors des états de choc septique (36,37). La littérature retrouve dans le contexte de CC nécessitant une assistance par ECMO VA que l'élévation de la PCT est associée à un mauvais pronostic (38). De même, l'élévation précoce de l'IL-6 au cours de l'ECMO VA est corrélée à un risque accru de décès (39).

Il semblerait donc qu'il existe une association potentielle entre le syndrome inflammatoire engendré par l'ECMO VA et ses complications, notamment thrombotiques, et possiblement la mortalité.

4. Objectif

L'objectif de notre étude est d'étudier l'association entre le syndrome inflammatoire biologique et la survenue des complications thrombotiques sous ECMO VA, en partant de l'hypothèse que plus la réaction inflammatoire est intense, plus le risque de complications thrombotiques augmente.

Notre objectif principal est d'identifier, parmi les marqueurs inflammatoires disponibles en routine, la CRP, la PCT et la leucocytose, lesquels sont associés à la survenue de complications thrombotiques sous ECMO VA.

Nos objectifs secondaires sont de déterminer l'incidence cumulative des complications thrombotiques sous ECMO VA, d'établir la cinétique des différents paramètres inflammatoires (la CRP, la PCT et la leucocytose), et de déterminer les facteurs potentiels influençant le risque de thrombose.

Nos objectifs exploratoires sont d'identifier parmi les marqueurs inflammatoires disponibles en routine, la CRP, la PCT et la leucocytose, lesquels sont associés à une augmentation de la mortalité, de déterminer l'incidence cumulative de la mortalité à 90 jours, et d'établir les facteurs influençant le risque de décès à 90 jours.

Matériel et Méthodes

1. Design de l'étude

Cette étude est une analyse rétrospective menée sur la cohorte des patients assistés par ECMO VA au centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille. La cohorte a été constituée par l'analyse des dossiers médicaux archivés sous format papier et sous format électronique pour les plus récents.

2. Cadre de l'étude

L'activité d'assistance par ECMO VA au CHU de Lille est répartie entre les pôles d'anesthésie-réanimation et de réanimation médicale. Etant donné la nécessité d'une expertise pluridisciplinaire, comprenant cardiologues, chirurgiens cardiaques, cardio-perfusionnistes et anesthésistes-réanimateurs, les patients sont préférentiellement hospitalisés au sein du pôle d'anesthésie-réanimation en service de réanimation chirurgicale cardiaque. Certaines exceptions importantes demeurent : les patients assistés sur intoxications médicamenteuses sévères, hospitalisés au sein des unités de réanimation médicale du pôle de réanimation médicale, et les patients assistés dans le cadre des arrêts cardio-respiratoires extra-hospitalier ou intra-hospitalier, transitant via le déchocage médical du pôle de réanimation médicale.

La période de l'étude s'étend de juin 2015 à décembre 2021. Ce choix a été effectué en raison de la disponibilité quotidienne du monitoring biologique inflammatoire, incluant la CRP, la PCT et la leucocytose.

Pour chaque patient, la période d'exposition correspondait à l'intervalle entre l'implantation et la sortie de l'assistance par ECMO VA.

L'implantation de l'assistance par ECMO VA correspond à la canulation, avec la mise en place selon une technique chirurgicale ou percutanée d'une canule veineuse de drainage et d'une canule artérielle de retour, fémoro-fémorale ou fémoro-axillaire. Cette configuration est dite périphérique, à différentier de la canulation centrale avec la mise en place de canules au sein des cavités cardiaques.

La sortie de l'assistance par ECMO VA correspond au retrait du dispositif. Les modalités de sortie de l'ECMO VA considérées sont le *Bridge-To-Recovery*, le *Bridge-To-Left Ventricular Assist Device*, le *Bridge-To-Transplant* et le décès du patient en cas d'absence de solution durable.

L'extraction des données a été effectuée sur l'ensemble des informations concernant l'admission du patient au CHU, la mise sous assistance par ECMO VA, le suivi en réanimation et les éléments portant de transfert en service de soins conventionnels et/ou de retour à domicile. La mortalité a été évaluée à l'aide de la base de données de l'INSEE (Fichiers des personnes décédées depuis 1970).

L'examen et l'extraction des données ont été effectués entre février 2023 et mai 2024.

3. Patients

Tous les patients majeurs ayant bénéficié d'une assistance de type ECMO VA en configuration périphérique ont été évalués. Pour chaque séjour hospitalier, seule la première période d'assistance a été prise en compte.

Les critères d'exclusion regroupaient :

- Une complication thrombotique systémique avant le début de l'ECMO
- Une durée d'ECMO VA inférieure à 24 heures
- Une vulnérabilité éthique (Patients ne bénéficiant pas de couverture par l'assurance maladie ou faisant l'objet d'une mesure de protection légale au moment de la période d'étude)

4. Variables

Le critère de jugement principal est un critère composite correspondant à la survenue d'une complication thrombotique systémique ou d'une thrombose du circuit de l'ECMO VA :

- La complication thrombotique systémique est un critère composite correspondant à la survenue de l'une des complications suivantes : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose intra-cardiaque ou de la racine aortique, accident vasculaire cérébral d'origine non hémorragique, ischémie digestive ou ischémie des membres inférieurs
- La thrombose du circuit de l'ECMO VA correspond à la survenue d'une thrombose nécessitant le changement de l'oxygénateur ou d'une thrombose visualisée dans le circuit de circulation extra-corporelle (tubulure, pompe et/ou membrane d'oxygénation)

Pour chaque suspicion clinique de complication thrombotique systémique, celle-ci doit avoir été confirmée par une technique d'imagerie de référence (échographie ou scanographie dédiée) et référencée dans le dossier médical. Le délai entre le début de l'ECMO VA et la survenue de la complication thrombotique est aussi extrait.

Seule la survenue de la première complication thrombotique (Systémique ou du circuit de l'ECMO VA) est considérée pour l'analyse statistique.

Le critère de jugement secondaire est la mortalité à 90 jours depuis l'implantation de l'ECMO VA.

Les variables explicatives sont les marqueurs inflammatoires mesurés en routine, déterminés par les valeurs maximales chaque jour pendant les 10 premiers jours de l'ECMO VA :

- CRP, mesurée au laboratoire par technique d'immuno-turbidimétrie, exprimé en milligramme par litre
- PCT, mesurée au laboratoire par technique d'électro-chimi-luminescence, exprimé en nanogrammes par millilitre
- Leucocytose, déterminée par la numération de formule sanguine, exprimé en nombre de cellules par microlitre

Les variables confondantes sont les suivantes :

- Caractéristiques pré-implantation :
 - Les paramètres socio-démographiques
 - Les caractéristiques anthropométriques
 - Les comorbidités majeures (**Annexe 2**)

- Caractéristiques à l'implantation :
 - L'indication du support par ECMO VA
 - Le score de gravité *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II)
 - L'existence d'un arrêt cardiocirculatoire précédent la pose de l'ECMO VA
 - La pire mesure échographique de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)
 - Le calibre des canules veineuse et artérielle
 - Le lieu de pose de l'ECMO VA

- Caractéristiques pendant les dix jours après l'implantation de l'ECMO VA :
 - Le débit de pompe moyen d'ECMO VA enregistré chaque jour
 - Les valeurs minimales, moyennes et maximales : hémoglobine, hémoglobine libre plasmatique, plaquettes, fibrinogène, activité anti-Xa, lactate deshydrogénase (LDH), lactatémie, potentiel hydrogène artériel (pH), pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂), pression partielle artérielle en dioxygène (PaO₂), rapport de temps de prothrombine (TP), rapport de temps de céphaline activé (TCA).

5. Analyse des données

5.1. Analyse statistique

Les variables catégorielles ont été exprimées en effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne (écart-type), si l'histogramme révèle une distribution d'allure gaussienne, et médiane (étendue interquartile, premier et troisième quartiles (Q1 ; Q3)) dans le cas contraire.

L'incidence cumulée des évènements thrombotiques sous ECMO VA a été estimée à l'aide de la méthode de Kalbfleisch et Prentice en tenant compte de la sortie d'ECMO VA (vivant ou décédé) comme un événement concurrent. L'incidence cumulée de mortalité toute cause durant les 90 jours suivant l'implantation de l'ECMO VA a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

Les évolutions des marqueurs inflammatoires (CRP, PCT et leucocytose) mesurés durant les 10 premiers jours d'ECMO VA ont été représentés par des graphiques en spaghetti et la courbe de lissage moyenne d'évolution a été estimée par des régressions locales (méthode non-paramétrique dite de LOESS « Locally Estimated Scatterplot Smoothing »). Compte tenu des distributions log-normales des trois marqueurs inflammatoires, les analyses ont été réalisées sur les données log-transformées, sauf cas contraires.

La relation entre les marqueurs inflammatoires et le risque d'évènements thrombotiques sous ECMO VA a été évaluée à l'aide de modèles de Cox à cause-spécifique (événement d'intérêt : la survenue d'un premier évènement thrombotique et l'évènement compétitif : la sortie d'ECMO VA) dans un but d'association étiologique. Les marqueurs, mesurés sur les 10 premiers jours d'ECMO VA, ont été modélisés de trois manières différentes.

- La première a consisté à modéliser les valeurs observées à l'aide d'une variable dépendante du temps à changement multiple, en prenant en compte le changement des valeurs ; la dernière mesure réalisée avant la survenue du premier évènement thrombotique étant considérée pour estimer l'association (exprimée en termes de rapport des risques instantanés, hazard ratio).
- La seconde a consisté à modéliser les valeurs observées jusqu'au pic (valeur maximale observée) à l'aide d'une variable dépendante du temps à changement multiple pour les valeurs observées jusqu'au pic, puis un changement unique après, en considérant la valeur maximale observée jusqu'à la survenue de l'évènement thrombotique.
- La troisième analyse a consisté à modéliser à partir du premier jour, l'effet des marqueurs par les variations des mesures de suivi par rapport à la mesure initiale, à l'aide d'une variable dépendante du temps à changement multiple (sans transformation logarithmique compte tenu que les différences se rapprochent d'une distribution normale) et par la mesure initiale au premier jour.

En cas de données manquantes, la dernière valeur disponible a été considérée (approche dite de LOCF « Last Observation Carried Forward »).

Les associations ont été évaluées avant et après ajustement des facteurs de risque associés à la survenue d'un premier évènement thrombotique. Ces facteurs ont été évalués à l'aide de modèle de Cox bivarié. Les variables mesurées durant l'ECMO VA ont été traitées comme des variables de temps à changement multiple et ceux avec une p-value inférieure à 0,10 ont été retenus comme facteurs d'ajustement.

La relation entre les marqueurs inflammatoires et le risque de décès toutes causes à 90 jours a été évaluée à l'aide de modèle de Cox. Les marqueurs, mesurés sur les

10 premiers jours d'ECMO VA, ont été modélisés selon les deux méthodes décrites précédemment (valeurs observées traitées comme variables dépendantes du temps à changements multiples jusqu'à la dernière mesure disponible avant décès, et valeurs observées jusqu'au pic comme variables dépendantes du temps à changements multiples jusqu'au pic).

Les associations ont été évaluées avant et après ajustement des facteurs de risque associés à la mortalité. Ces facteurs ont été évalués à l'aide de modèle de Cox bivarié. Les variables mesurées durant l'ECMO VA ont été traitées comme des variables de temps à changements multiples et ceux avec une p-value inférieure à 0,10 ont été retenus comme facteurs d'ajustement.

5.2. Traitement des données et significativité

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels SAS (version 9.4) et RStudio (version 4.3.3). Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à 5% (test bilatéral).

5.3. Cadre réglementaire

Les données ont été anonymisées, collectées et traitées en conformité avec la méthodologie de référence MR-004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). L'ensemble des participants ont été informés de l'utilisation de leurs données déjà collectées lors du soin, à l'aide du livret d'accueil remis à l'ensemble des patients. Une déclaration a été effectuée auprès du délégué à la protection des données (DPO) du CHU de Lille.

Résultats

1. Diagramme de flux

Entre juin 2015 et décembre 2021, 432 patients ont été admis en réanimation dans le cadre d'une assistance cardiocirculatoire par ECMO VA périphérique au CHU de Lille. Parmi ceci, 383 patients ont été inclus dans l'analyse. Le diagramme de flux est présenté en **Figure 3**.

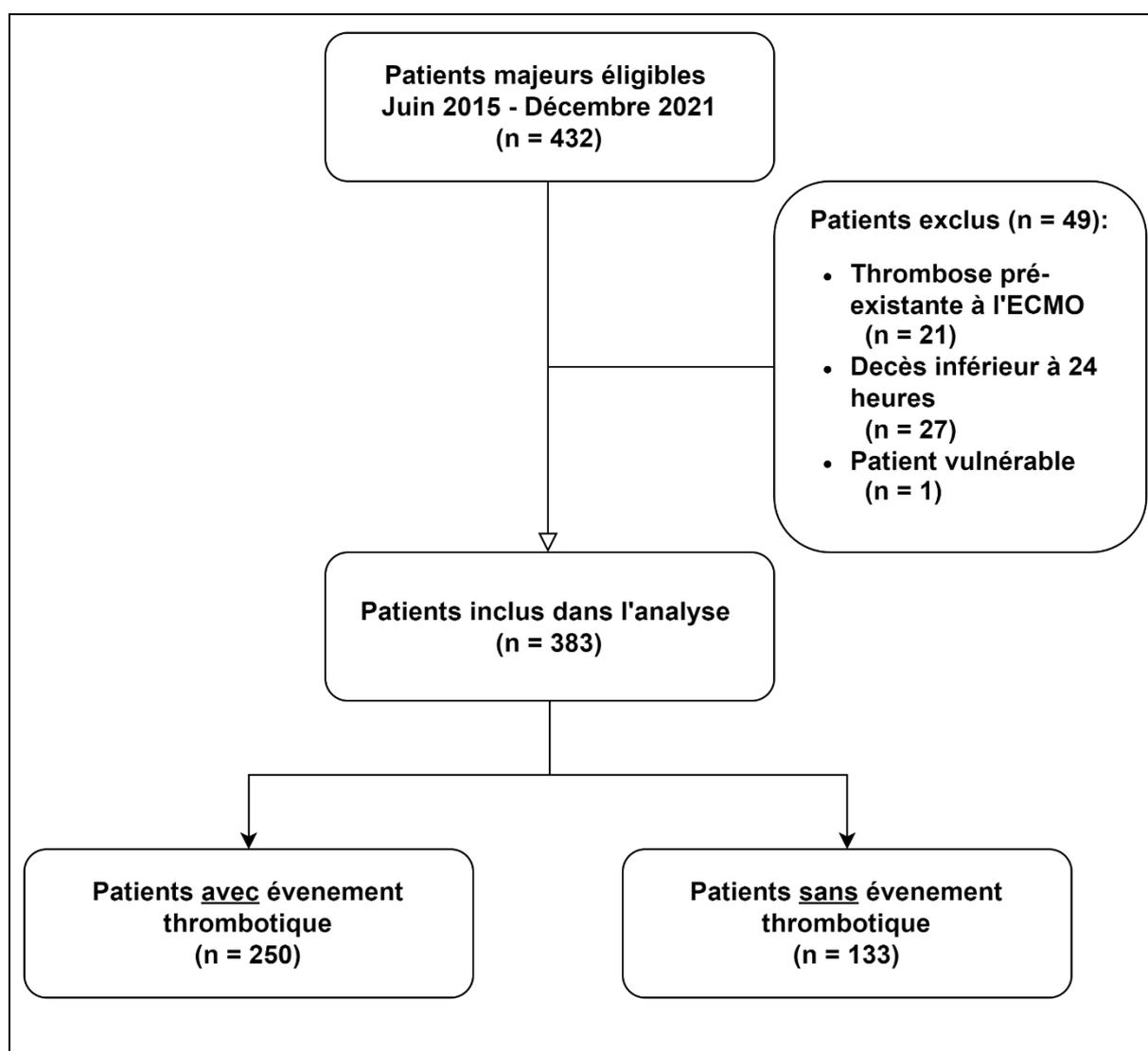


Figure 3 – Diagramme de flux de l'étude

2. Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques des patients au moment de la pose de l'ECMO VA sont présentées en **Table 1**.

Table 1 – Principales caractéristiques au moment de la pose de l'ECMO VA†

Caractéristique	Total (N = 383)	Absence de Thrombose (N = 250)	Thrombose (N = 133)
Age, années	57 (46 ; 65)	58 (48 ; 66)	56 (45 ; 64)
Sexe masculin	249 (65%)	164 (66%)	85 (64%)
IMC, kg/m ²	27,4 (5,8)	27,7 (6,0)	27,1 (5,4)
Fibrillation atriale	115 (30%)	82 (33%)	33 (25%)
Diabète	99 (26%)	61 (24%)	38 (29%)
Hypertension artérielle	178 (46%)	119 (48%)	59 (44%)
Hypercholestérolémie	122 (32%)	84 (34%)	38 (29%)
Maladie respiratoire chronique	39 (10%)	26 (10%)	13 (9,8%)
Maladie rénale chronique	98 (26%)	68 (27%)	30 (23%)
Cardiopathie ischémique	164 (43%)	106 (42%)	58 (44%)
Cardiopathie valvulaire	90 (23%)	63 (25%)	27 (20%)
Cardiomyopathie dilatée	51 (13%)	30 (12%)	21 (16%)
Œdème aigu du poumon	23 (6,0%)	13 (5,2%)	10 (7,5%)
Hypertrophie ventriculaire gauche	10 (2,6%)	6 (2,4%)	4 (3,0%)
Cardiopathie congénitale	20 (5,2%)	15 (6,0%)	5 (3,8%)
Immunodépression	29 (7,6%)	23 (9,2%)	6 (4,5%)
SAPS II	61 (23)	61 (22)	61 (24)
FEVG, %	15 (10 ; 30)	15 (10 ; 30)	15 (10 ; 30)
Manquant	29	22	7
Cardiotomie	202 (53%)	127 (51%)	75 (56%)
Pose au Bloc opératoire	308 (80%)	205 (82%)	103 (77%)
Pose en Réanimation	30 (7,8%)	19 (7,6%)	11 (8,3%)
Pose en Centre périphérique	45 (12%)	26 (10%)	19 (14%)
ACR pré-ECMO VA	134 (35%)	90 (36%)	44 (33%)

† ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle, IMC signifie indice de masse corporelle, correspondant au poids en kilogrammes divisé par la taille en mètres au carré, SAPS II signifie *Simplified Acute Physiology Score II*, FEVG signifie fraction d'éjection ventriculaire gauche, et ACR signifie arrêt cardio-respiratoire

Effectif (Pourcentage %), Moyenne (Ecart-type), Médiane (Q1 ; Q3)

Pour l'ensemble de la cohorte, l'âge médian est de 57 ans (46 ; 65) avec une majorité d'homme (65%). L'hypertension artérielle est la principale comorbidité des patients (46%). L'IMC moyen est de 27,4 kg/m² (5,8).

La moyenne du pire score SAPS II dans les 24 heures après l'admission est de 61 (23), avec une FEVG médiane à 15 % (10 ; 30). L'indication de l'assistance par ECMO VA est répartie de manière équilibrée, avec 53% d'assistances post-cardiotomie.

Une réanimation cardio-pulmonaire est réalisée préalablement à la pose dans 35% des cas. La majorité des ECMO VA étaient posées au bloc opératoire au sein du CHU de Lille (53%).

3. Complications thrombotiques

3.1. Incidence

L'incidence cumulée des complications thrombotiques sous ECMO VA est présentée en **Figure 4**. Elle augmente progressivement jusqu'à un plateau à 35%.

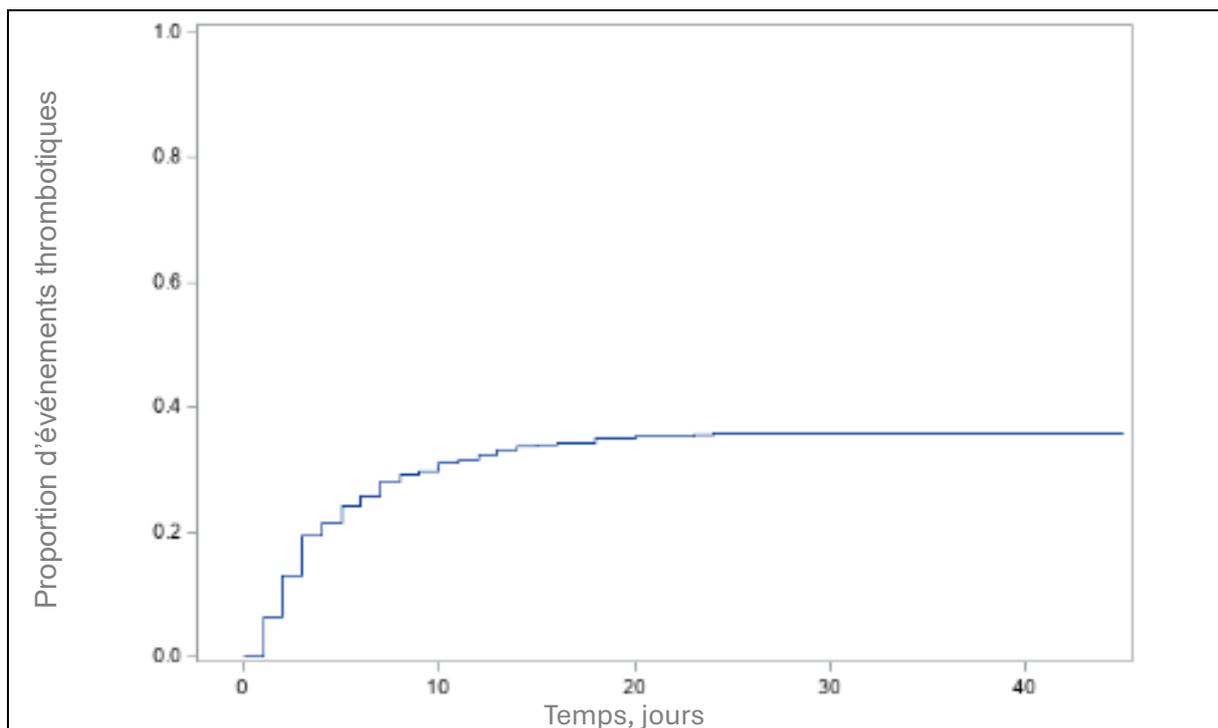


Figure 4 – Incidence cumulative des complications thrombotiques sous ECMO VA†

† ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle
Seul le premier événement thrombotique de chaque patient est pris en compte

3.2. Cinétique inflammatoire

Les trajectoires individuelles des marqueurs inflammatoires, avec censure au moment de la survenue du premier événement thrombotique, sont représentées sur la **Figure 5**.

Chaque marqueur inflammatoire possède une variabilité propre avec des différences interindividuelles et en fonction du temps sous ECMO VA.

La distribution du temps de la valeur maximale des trois marqueurs inflammatoires sur les 10 premiers jours est présentée en **Table 2**.

Table 2 – Distribution du temps du pic des marqueurs inflammatoires sous ECMO VA†

Temps, jours	Procalcitonine (%)	Protéine C-réactive (%)	Leucocytes (%)
0	58 (15,1)	38 (9,9)	116 (30,3)
1	132 (34,5)	33 (8,6)	29 (7,6)
2	59 (15,4)	67 (17,5)	24 (6,3)
3	27 (7,1)	81 (21,2)	19 (5,0)
4	22 (5,7)	30 (7,8)	21 (5,5)
5	19 (5,0)	33 (8,6)	15 (3,9)
6	15 (3,9)	14 (3,7)	18 (4,7)
7	10 (2,6)	27 (7,1)	24 (6,3)
8	10 (2,6)	10 (2,6)	29 (7,6)
9	12 (3,1)	26 (6,8)	33 (8,6)
10	19 (5,0)	24 (6,3)	55 (14,4)

† ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle
Effectif (Pourcentage %)

Le pic de PCT survient principalement dès le jour 1 (34,5%). Le pic de CRP est plus dispersé avec un maximum au 3^e jour (21,2%). Le pic des leucocytes est dès le début de l'ECMO VA (30,3%). Le nombre de patients ayant des mesures disponibles est présenté en **Annexe 3**.

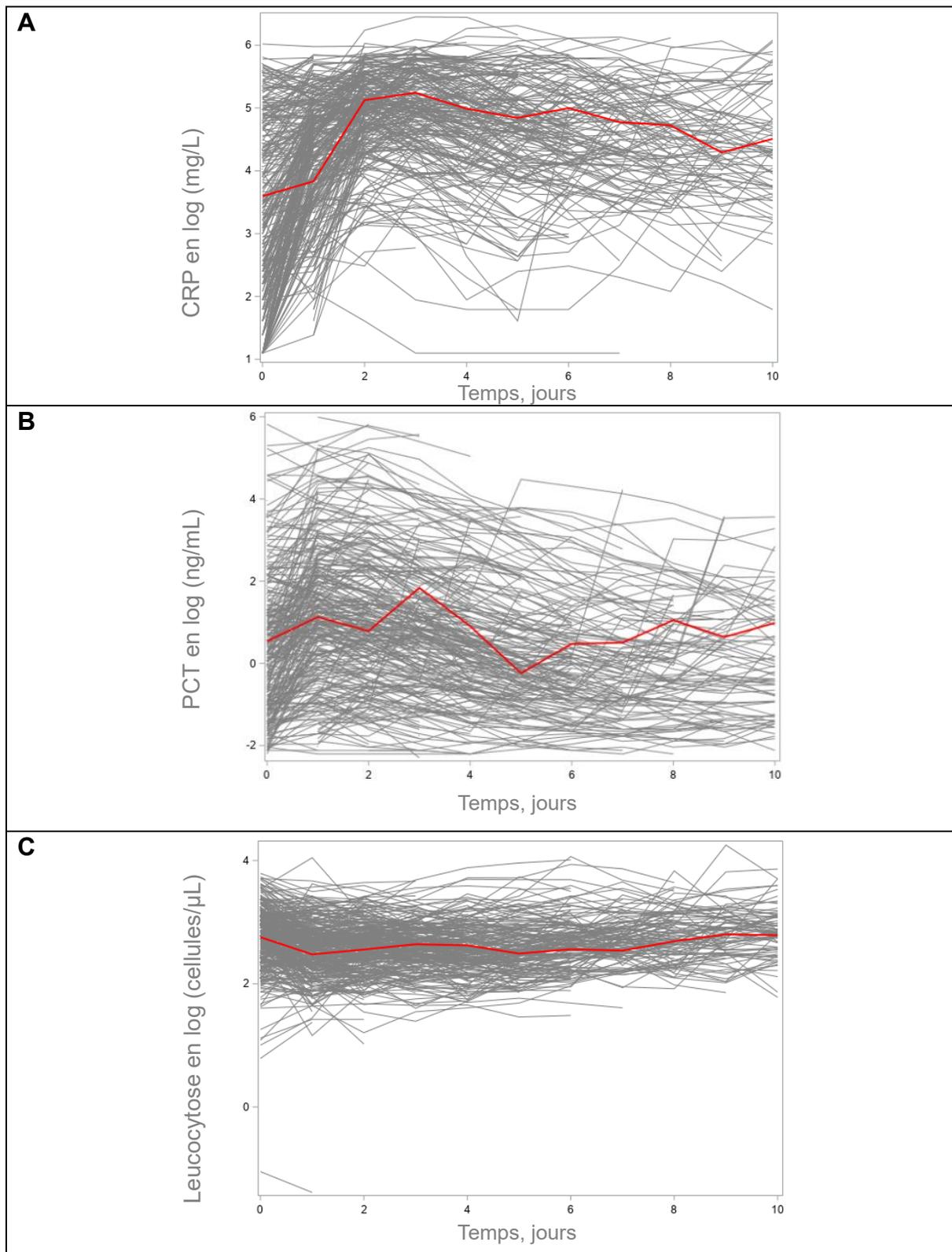


Figure 5 – Trajectoires individuelles des marqueurs inflammatoires sous ECMO VA†

† ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle

(A) Protéine C-réactive, (B) Procalcitonine et (C) Leucocytose

Ligne rouge correspondant à la trajectoire moyenne (lissage non paramétrique) de l'ensemble de mesures disponibles

3.3. Association des marqueurs inflammatoires aux complications thrombotiques

Les associations respectives entre la CRP, la PCT et la leucocytose avec la survenue d'une première complication thrombotique sous ECMO VA sont présentées dans les Table 3, Table 4 et Table 5.

Table 3 – Association de la protéine C-réactive au cours des 10 premiers jours de l'ECMO VA avec la survenue d'un premier événement thrombotique[†]

	HR [95%CI]	p
CRP* § ¶	1,51 [1,22 - 1,87]	0,0001
Pic de CRP* #	1,53 [1,21 - 1,94]	0,0003
<i>Effet de la CRP modélisée par :</i>		0,008
CRP initiale* §	1,23 [1,03 - 1,45]	0,016
Augmentation par rapport à la CRP initiale ^{§ ¶ ²}	1,06 [1,01 - 1,10]	0,003

† ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle, CRP signifie protéine C-réactive

* Transformation logarithmique des variables, § Imputation des valeurs manquantes par la méthode de la dernière valeur observée, ¶ Étudiée comme variable dépendante du temps (changement multiple de la valeur à chaque temps de mesure), # Étudiée comme une variable dépendante du temps (changement unique dès le pic atteint)

Hazard ratio [Intervalle de confiance à 95%] calculé pour une augmentation d'un log en milligrammes par litre de CRP (excepté pour ², exprimée pour une augmentation de 20 milligrammes par litre)

Table 4 – Association de la procalcitonine au cours des 10 premiers jours de l'ECMO VA avec la survenue d'un premier événement thrombotique[†]

	HR [95%CI]	p
PCT* § ¶	1,14 [1,02 - 1,27]	0,014
Pic de PCT* #	1,08 [0,97 - 1,21]	0,13
<i>Effet de la PCT modélisée par :</i>		
PCT initiale* §	1,13 [0,99 - 1,28]	0,061
Augmentation par rapport à la PCT initiale ^{§ ¶ ²}	1,00 [0,99 - 1,01]	0,89

† ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle, PCT signifie procalcitonine

* Transformation logarithmique des variables, § Imputation des valeurs manquantes par la méthode de la dernière valeur observée, ¶ Étudiée comme variable dépendante du temps (changement multiple de la valeur à chaque temps de mesure), # Étudiée comme une variable dépendante du temps (changement unique dès le pic atteint)

Hazard ratio [Intervalle de confiance à 95%] calculé pour une augmentation d'un log en nanogrammes par millilitre de PCT (excepté pour ², exprimée pour une augmentation de 1 nanogramme par millilitre)

Table 5 – Association de la leucocytose au cours des 10 premiers jours de l’ECMO VA avec la survenue d’un premier événement thrombotique†

	HR [95%CI]	p
Leucocytose* § ¶	0,93 [0,63 – 1,36]	0,69
Pic de leucocytose* § #	0,92 [0,64 – 1,31]	0,63
Effet de la leucocytose modélisée par :		
Leucocytose initiale* §	0,69 [0,44 -1,07]	0,096
Augmentation par rapport à la leucocytose initiale* ¶ ²	1,03 [0,89 – 1,19]	0,71

† ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle

* Transformation logarithmique des variables, § Imputation des valeurs manquantes par la méthode de la dernière valeur observée, ¶ Etudiée comme variable dépendante du temps (changement multiple de la valeur à chaque temps de mesure), # Etudiée comme une variable dépendante du temps (changement unique dès le pic atteint)

Hazard ratio [Intervalle de confiance à 95%] calculé pour une augmentation d’un log en cellules par microlitre de leucocytose (excepté pour ², exprimée pour une augmentation de 5 cellules par microlitre)

La CRP mesurée au cours des 10 premiers jours de l’ECMO VA est significativement à un risque de survenue d'un premier événement thrombotique sous ECMO VA (HR = 1,51 [1,22 – 1,87], $p < 0,0001$). Les valeurs de PCT sont également significativement associées à un risque de survenue d’un premier événement thrombotique (HR = 1,14 [1,02 – 1,27], $p = 0,014$). En revanche, aucune association n'a été retrouvée pour la leucocytose (HR = 0,93 [0,63 – 1,36], $p = 0,69$).

Seule la valeur pic de CRP au cours des 10 premiers jours de l’ECMO VA est associée de manière significative à la survenue d’une première complication thrombotique (HR = 1,53 [1,21 – 1,94], $p = 0,0003$).

Enfin, lorsque que les relations sont modélisées par la valeur initiale et par le changement au cours des 10 premiers jours d’ECMO, seul l’effet de la CRP était significatif ($p_{global} = 0,008$), avec une contribution indépendante à la fois de la valeur initiale de la CRP et de l’augmentation de 20 milligrammes par litres de CRP par rapport à la valeur initiale, sur le risque de survenue d’un premier événement thrombotique (HR = 1,06 [1,01 - 1,10], $p = 0,003$).

Les associations bivariées des différents facteurs de risque et le risque de survenue d'une première complication thrombotique sous ECMO VA sont présentées en

Table 6.

Table 6 – Association des facteurs de confusion au risque de survenue d'un événement thrombotique sous ECMO VA†

	HR (95%CI]	p
Age par dizaine d'années	0,95 [0,83 – 1,08]	0,39
Sexe masculin	0,86 [0,60 – 1,22]	0,39
IMC par 5 kg/m²	0,98 [0,84 – 1,13]	0,73
Diabète	1,14 [0,78 – 1,67]	0,49
Hypertension	0,99 [0,70 – 1,41]	0,97
Fibrillation atriale	0,65 [0,43 – 0,96]	0,030
Post-cardiotomie	1,05 [0,74 – 1,48]	0,79
FEVG	1,00 [0,94 – 1,06]	0,98
Taille de canule artérielle‡		<i>p global = 0,63</i>
• 15	1,15 [0,74 – 1,77]	0,53
• 17	1,00 (<i>référence</i>)	
• >17	0,89 [0,58 – 1,37]	0,60
Taille de canule veineuse‡		<i>p global = 0,83</i>
• 19	1,14 [0,61 – 2,13]	0,67
• 21-22	1,00 (<i>référence</i>)	
• 23	1,17 [0,77 – 1,75]	0,45
• ≥25	0,96 [0,58 – 1,59]	0,87
Débit d'ECMO VA¶	1,24 [0,98 – 1,56]	0,067
Plaquettes* ¶ (Valeur minimale)	0,56 [0,43 – 0,73]	<0,001
Hémoglobine¶ (Valeur minimale)	0,87 [0,77 – 0,99]	0,029
Fibrinogène¶ (Valeur maximale)	1,02 [0,91 – 1,13]	0,77
Anti-Xa¶ (Valeur minimale)	0,75 [0,23 – 2,38]	0,63

† ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle, IMC signifie indice de masse corporelle, correspondant au poids en kilogrammes divisé par la taille en mètres, FEVG signifie fraction d'éjection ventriculaire gauche, Anti-Xa correspond à l'activité inhibitrice dirigée contre le facteur X activé, ‡ Taille en charnière, soit 0,33 millimètres

* Transformation logarithmique des variables, ¶ Etudiée comme variable dépendante du temps(changement multiple de la valeur à chaque temps de mesure)

Hazard ratio [Intervalle de confiance à 95%]

Seul l'antécédent de fibrillation atriale est associé à une diminution du risque de survenue d'une complication thrombotique (HR = 0,65 [0,43 – 0,96], p = 0,030). Parmi les variables temps-dépendantes, le taux de plaquette bas et le taux d'hémoglobine bas sont tous les deux associés à une diminution du risque de survenue d'un premier événement thrombotique (HR = 0,56 [0,43 – 0,73], p <0,001 et HR = 0,87 [0,77 – 0,99] p = 0,029, respectivement), de même que le débit d'ECMO VA (HR = 1,24 [0,98 – 1,56], p = 0,067)

L'association ajustée de la CRP à la survenue d'un événement thrombotique selon un modèle multivarié est présentée en **Table 7**.

Table 7 – Association ajustée de la protéine C-réactive au cours des 10 premiers jours de l'ECMO VA avec la survenue d'un premier événement thrombotique[†]

	HR [95%CI]	p
CRP* § ¶	1,46 [1,15 – 1,85]	0,002
Pic de CRP* #	1,47 [1,13 – 1,87]	0,003
Effet de la CRP modélisé par :		
CRP initiale* §	1,04 [0,99 – 1,09]	0,061
Variation par rapport à la CRP initiale^{§ ¶}	1,16 [0,95 – 1,41]	0,13

[†] ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle, CRP signifie protéine C-réactive

* Transformation logarithmique des variables, § Imputation des valeurs manquantes par la méthode de la dernière valeur observée, ¶ Étudiée comme variable dépendante du temps (changement multiple de la valeur à chaque temps de mesure), # Étudiée comme une variable dépendante du temps (changement unique dès le pic atteint)

Hazard ratio [Intervalle de confiance à 95%] calculé pour une augmentation d'un log en milligrammes par litre de CRP (excepté pour ¶, exprimée pour une augmentation de 20 milligrammes par litre de CRP), Ajustement sur facteurs de l'analyse bivariée (Table 6) avec p<0,10

Après ajustement sur le taux de plaquettes et le taux d'hémoglobine au cours du temps, le débit d'ECMO VA et sur l'antécédent de fibrillation atriale, les valeurs de CRP au cours du temps et la valeur pic restent significativement associés à la survenue d'événement thrombotique durant l'ECMO (HR = 1,46 [1,15 – 1,85], p = 0,002, HR = 1,47 [1,13 – 1,87], p = 0,003, respectivement).

4. Mortalité

4.1. Incidence

L'incidence cumulée de la mortalité toutes causes après l'implantation de l'ECMO VA est présentée en **Figure 6**.

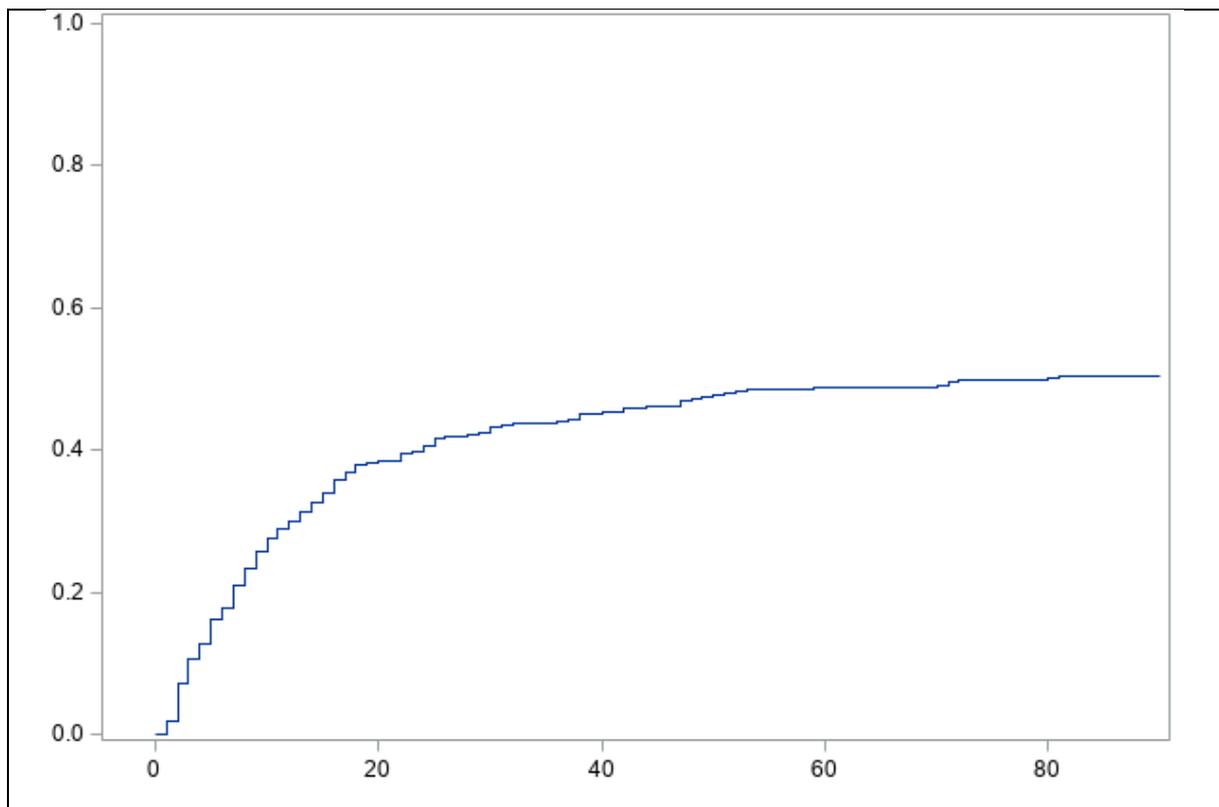


Figure 6 – Incidence cumulative de la mortalité après implantation de l'ECMO VA†

† ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle

La mortalité après l'implantation de l'ECMO VA progresse dans un premier temps rapidement, pour atteindre une phase de plateau aux alentours du 50^e jour d'ECMO VA. La mortalité à 3 mois est proche de 50%.

4.2. Association des marqueurs inflammatoire à la mortalité

Les associations respectives entre la CRP, la PCT et la leucocytose avec le décès à 90 jours sont présentées en **Table 8**.

Table 8 – Association des marqueurs inflammatoires au cours des 10 premiers jours d’ECMO VA avec le décès dans les 90 jours de l’implantation†

	HR [95%CI]	p
CRP* ¶	1,40 [1,17 – 1,67]	0,0002
Pic de CRP* #	1,35 [1,07 – 1,70]	0,009
PCT* ¶	1,44 [1,32 – 1,56]	<0,0001
Pic de PCT* #	1,35 [1,23 – 1,47]	<0,0001
Leucocytose* ¶	1,73 [1,23 – 2,42]	0,001
Pic de leucocytose* #	1,92 [1,36 – 2,71]	0,0002

† ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle, CRP signifie protéine C-réactive, PCT signifie procalcitonine

* Transformation logarithmique des variables, § Imputation des valeurs manquantes par la méthode de la dernière valeur observée, ¶ Étudiée comme variable dépendante du temps (changement multiple de la valeur à chaque temps de mesure), # Étudiée comme une variable dépendante du temps (changement unique dès le pic atteint)

Hazard ratio [Intervalle de confiance à 95%] calculé pour une augmentation d’un log en milligrammes par litre de CRP, d’un log en nanogrammes par millilitre de PCT et d’un log en cellules par microlitre de leucocytose

Il existe une association significative entre la CRP et la mortalité toute causes à 90 jours pour le pic de CRP pendant les 10 premiers jours de l’ECMO VA (HR = 1,35 [1,07 – 1,70], p = 0,009). De même, les taux de PCT et de leucocytose sont eux aussi associés à la survenue du décès à 90 jours.

Les associations des différents facteurs avec la survenue du décès à 90 jours sont présentées en **Table 9**.

Table 9 – Association des facteurs de confusion au risque de survenue de décès dans les 90 jours après implantation de l’ECMO VA[†]

	HR [95%CI]	p
Age par dizaine	1,24 [1,10 – 1,39]	0,0004
Sexe masculin	1,53 [1,11 – 2,09]	0,008
IMC par 5 kg/m ²	1,04 [0,92 – 1,18]	0,51
Diabète	1,35 [0,99 – 1,83]	0,057
Hypertension	1,32 [0,99 – 1,75]	0,058
Fibrillation atriale	0,88 [0,64 – 1,20]	0,41
Post-cardiotomie	1,12 [0,84 – 1,50]	0,43
FEVG	1,00 [0,95 – 1,05]	0,99
Taille de canule artérielle [‡]		<i>p global</i> = 0,45
• 15	0,90 [0,61 – 1,31]	0,57
• 17	1,00 (référence)	
• >17	0,80 [0,56 – 1,15]	0,22
Taille de canule veineuse [‡]		<i>p global</i> = 0,83
• 19	1,15 [0,70 – 1,90]	0,57
• 21-22	1,00 (référence)	
• 23	0,92 [0,65 – 1,29]	0,61
• ≥25	1,01 [0,67 – 1,51]	0,97
Débit d’ECMO VA [¶]	1,25 [1,08 – 1,44]	0,002
Plaquette ^{*¶} (Valeur minimale)	0,38 [0,31 – 0,47]	<0,0001
Hémoglobine [¶] (Valeur minimale)	0,74 [0,65 – 0,84]	<0,0001
Fibrinogène [¶] (Valeur maximale)	0,98 [0,90 – 1,06]	0,59
Anti-Xa [¶] (Valeur minimale)	0,88 [0,27 – 2,82]	0,83

[†] ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle, IMC signifie indice de masse corporelle, correspondant au poids en kilogrammes divisé par la taille en mètres, FEVG signifie fraction d’éjection ventriculaire gauche, Anti-Xa correspond à l’activité inhibitrice dirigée contre le facteur X activé, [‡] Taille en charnière, soit 0,33 millimètres

* Transformation logarithmique des variables, [¶] Etudiée comme variable dépendante du temps (changement multiple de la valeur à chaque temps de mesure)

Hazard ratio [Intervalle de confiance à 95%]

L’âge, le sexe, l’hypertension, le diabète sont associés de manière significative à une diminution du risque de survenue d’un événement thrombotique, ainsi que le débit d’ECMO, le taux de plaquette bas et le taux d’hémoglobine basse.

Les associations ajustées respectives entre la CRP, la PCT et la leucocytose avec le décès à 90 jours sont présentées en **Table 10**.

Table 10 – Associations ajustées de la protéine C-réactive, de la procalcitonine et de la leucocytose au cours des 10 premiers jours de l'ECMO VA avec la survenue de décès dans les 90 jours après l'implantation†

	HR [95%CI]	p
CRP* ¶	1,37 [1,07 – 1,76]	0,011
Pic de CRP* #	1,28 [0,96 – 1,71]	0,084
PCT* ¶	1,34 [1,18 – 1,52]	<0,0001
Pic de PCT* #	1,27 [1,13 – 1,43]	<0,0001
Leucocytose* ¶	2,06 [1,36 – 3,11]	0,0006
Pic de leucocytose* #	2,29 [1,47 – 3,55]	0,0002

† ECMO VA signifie oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle, CRP signifie protéine C-réactive, PCT signifie procalcitonine

* Transformation logarithmique des variables, § Imputation des valeurs manquantes par la méthode de la dernière valeur observée, ¶ Étudiée comme variable dépendante du temps (changement multiple de la valeur à chaque temps de mesure), # Étudiée comme une variable dépendante du temps (changement unique dès le pic atteint)

Hazard ratio [Intervalle de confiance à 95%] calculé pour une augmentation d'un log en milligrammes par litre de CRP, d'un log en nanogrammes par millilitre de PCT et d'un log en cellules par microlitre de leucocytose

Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'hypertension, le diabète, le débit de l'ECMO, les plaquettes et l'hémoglobine, les marqueurs inflammatoires mesurés durant les 10 premiers jours sont associés à la mortalité toutes causes à 90 jours de l'implantation. Seul l'association entre le pic de CRP est à la limite de la significativité.

Discussion

1. Principaux résultats de l'étude

Dans cette étude rétrospective de la cohorte lilloise entre 2015 et 2021, nous avons mis en lumière les relations entre la réponse inflammatoire biologique, la survenue de complications thrombotiques, et la mortalité chez les patients sous ECMO VA.

La cohorte correspond à une majorité d'hommes avec un âge médian de 57 ans. Les patients sont assistés pour 53% des cas en post-cardiotomie. Ils présentent des comorbidités généralement associées avec les maladies cardio-vasculaires, des scores de gravité élevés avec un SAPS moyen de 61 points et une altération sévère de la FEVG médiane de 15%.

Nous avons mis en évidence une association significative entre certains marqueurs inflammatoires et la survenue de complications thrombotiques sous ECMO VA. Cette association s'observe non seulement en fonction du pic et en fonction du temps pour la CRP et la PCT, mais aussi en relation avec le taux initial de CRP et son augmentation relative au taux initial de CRP.

L'incidence cumulative des complications thrombotiques atteint un plateau de 35% au 24^e jour de l'ECMO VA, avec une augmentation du risque progressive au cours des premiers jours. Les analyses de la cinétique des marqueurs inflammatoires révèlent des variations significatives avec pic de CRP principalement au 3^e jour.

La mortalité à 90 jours atteint environ 50 % dans notre cohorte. La CRP, la PCT, et la leucocytose semblent associées à ce surrisque.

2. Discussion des principaux résultats

2.1. Complications thrombotiques

Les événements thrombotiques survenant sous ECMO VA sont relativement fréquents dans notre étude, avec une incidence légèrement supérieure aux cas rapportés dans la littérature (18).

Dans une étude rétrospective chez des patients assistés par ECMO VA pour CC post-cardiotomie, l'incidence des événements thrombo-emboliques était de 23% (17). De même, une série post-mortem de patients décédés après ECMO VA post-cardiotomie, rapporte une fréquence d'événements thrombo-emboliques élevée, passant souvent de manière inaperçue au cours du suivi (19). Lorsque l'on s'intéresse aux analyses des circuits d'ECMO, Figueroa *et al.* retrouvent des signes de thrombose dans 81% des circuits (20). Le dernier rapport du registre international de l'*Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) fait état d'une incidence de 22.5% de complications thrombotiques, de 24,1% d'ischémies de membre et de 15,4% d'AVC ischémiques (24).

Le lien entre la survenue d'un événement thromboembolique sous ECMO VA et la mortalité est imparfaitement décrit dans la littérature. Dans une analyse du registre ELSO, chez des patients traités par ECMO VV, les événements thrombotiques sont associés de manière faible à un surcroît de mortalité (40). Précédemment, dans une étude chez des patients pédiatriques, la survenue de complications thrombotiques était associée au décès (41). Cependant, Sy *et al.* ne retrouvent pas dans une méta-analyse de 26 études comprenant 1496 patients sous ECMO VA d'association entre complications thrombotiques et mortalité (25). Les auteurs évoquent l'inclusion d'études plus récentes avec davantage de stratégies d'anticoagulation systématique,

réduisant le risque de complications thrombotiques et ses conséquences, mais augmentant le risque de saignement sous ECMO VA.

Avec l'usage des stratégies d'anticoagulation dans le but de prévenir les risques de complications thrombotiques, les complications hémorragiques sont désormais au premier plan des complications sous ECMO VA. Melehy *et al.* retrouvent une augmentation des événements hémorragiques comparés à ceux thrombotiques chez les patients post-cardiotomie, avec une balance bénéfice-risque défavorable à des temps de céphaline activée (TCA) supérieurs à 60 secondes (17). Une récente revue de la littérature met en avant l'importance du choix, de la dose, et du monitoring de l'anticoagulation lors de l'ECMO VA lorsqu'elle est utilisée (23). Les stratégies sans anticoagulation ne sont à considérer que dans certaines situations à très haut risque hémorragique (22).

2.2. Syndrome inflammatoire

Le profil inflammatoire des patients assistés par ECMO VA a déjà bien été décrit dans la littérature (27).

Une étude rétrospective de Senoner *et al.* retrouvent des cinétiques de biomarqueurs similaires à notre étude (38). Les patients assistés par ECMO VA présentaient une ascension du taux de CRP jusqu'au 6^e jour et une ascension de la PCT jusqu'au 3^e jour. Dans ce travail regroupant des patients en choc cardiogénique d'origine ischémique, les taux élevés de PCT étaient associés à la mortalité sous ECMO VA. Ainsi, la dynamique inflammatoire intense est particulièrement prononcée au début de l'assistance.

Cependant, la réaction inflammatoire survenant chez les patients sous ECMO VA n'est pas seulement due aux interactions entre le sang et les biomatériaux. En effet,

l'étiologie du choc cardiogénique peut être à l'origine d'une exacerbation spécifique de l'inflammation. Les patients chirurgicaux sont soumis lors de la circulation extra-corporelle aux lésions d'ischémie-reperfusion et à l'administration de protamine. Ces phénomènes sont à haut risque inflammatoire (42,43). De même, les patients souffrant de syndromes coronariens aigus sont eux aussi reconnus pour l'intensité de leur syndrome inflammatoire (44). Au-delà, comme tout patient en état critique, les mécanismes inflammatoires potentiels incluent la dysfonction de la barrière intestinale avec le risque de translocation bactérienne et de libération d'endotoxines (45), et la survenue plus tardive d'infections liées aux soins (46).

2.3. Lien entre thrombose et inflammation

Nos résultats démontrent que dans une population de patients moins sélectionnés incluant une forte proportion de post-cardiotomies, les marqueurs inflammatoires présentent un intérêt significatif. Pour la première fois, nous mettons en évidence l'association entre ces biomarqueurs et les complications thrombotiques. De plus, l'ensemble de ces marqueurs semble prédictif d'une évolution défavorable sous ECMO VA, avec un risque accru de mortalité à 90 jours. Ces observations suggèrent que le suivi des biomarqueurs inflammatoires pourrait être crucial pour la gestion et le pronostic des patients sous ECMO VA.

Les performances différentielles de la CRP comparée à celle de la PCT soulignent les différences intrinsèques entre ces différents marqueurs. Ces résultats corroborent des études récentes menées par notre équipe sur la pharmacocinétique de l'HNF (47). Dans ce travail, la CRP s'est révélée être un déterminant majeur de la pharmacocinétique de l'HNF, mettant en lumière l'importance de ce biomarqueur dans le suivi et la gestion des patients sous traitement anticoagulant.

Dans des travaux précédents, nous avons mis en évidence l'importance des marqueurs de l'inflammation cellulaire, notamment la NETose, en l'absence de sepsis et dans le contexte de la COVID-19 (29). Ce travail résonne avec nos résultats actuels, soulignant l'importance du phénomène inflammatoire dans la survenue des complications thrombotiques.

Nos résultats ne permettent pas d'affirmer un lien de causalité entre les biomarqueurs étudiés et la survenue de ces complications. Dans l'attente de travaux randomisés contrôlés confirmant la pertinence de ces biomarqueurs dans la prédiction des complications thrombotiques, ces variables pourraient être incluses dans l'évaluation multiparamétrique du risque thrombotique en clinique humaine.

L'association entre l'hémoglobine basse et un compte de plaquettes bas et la réduction du risque de complications thrombotiques sous ECMO VA, antérieurement observée, vient confirmer la validité externe de notre cohorte et de notre analyse (22).

2.4. Mortalité

Le taux de mortalité observé dans notre étude est comparable aux données de la littérature. Notre étude renforce la valeur des biomarqueurs inflammatoires étudiés dans la prédiction des complications sous ECMO VA et de la mortalité associée. Les scores prédictifs de la mortalité actuellement disponibles dans le cadre de l'ECMO VA n'intègrent pas ces variables (64). L'intégration de ces biomarqueurs pourraient affiner les valeurs prédictives de ces scores.

3. Discussion de la méthode

3.1. Forces

Cette étude possède plusieurs forces.

Du fait de son caractère exhaustif, cette analyse rétrospective a permis de constituer une cohorte fidèle au type de patients admis au CHU de Lille pour ECMO VA. En effet, le début de la période d'étude a été choisi en raison de l'instauration du monitoring biologique quotidien incluant les marqueurs inflammatoires standards de notre analyse que sont la CRP, la PCT, et la leucocytose.

L'effectif de la cohorte est important permettant une analyse statistique de qualité.

La qualité des informations est basée sur un recueil du dossier patient. Pour la première partie de la cohorte, avant l'avènement du dossier informatique, le dossier de réanimation était convenablement maintenu à jour. L'implantation des dossiers informatisés a accru cette qualité, réduisant la perte des données et permettant un recueil intégral de la temporalité des événements.

Enfin, il s'agit aussi d'une première étude s'attardant spécifiquement à l'association du syndrome inflammatoire aux complications thrombotiques, basé sur un rationnel physio-pathologique bien décrit dans la littérature.

3.2. Faiblesses

Cette étude comporte plusieurs faiblesses.

La nature rétrospective de l'étude entraîne des limites au regard de l'analyse de données potentiellement faussées par le recueil d'informations incomplètes ou mal documentées.

Les données manquantes, notamment les marqueurs inflammatoires, ont pu induire un biais dans l'analyse de leur association avec les événements thrombotiques et de décès ainsi que dans la description de la cinétique inflammatoire. De plus, l'imputation des données manquantes par la méthode de la dernière observation observée ne permet pas de s'affranchir complètement de ce biais.

Par la nature possiblement inaperçue des complications thrombotiques, nous avons pu sous-estimer la fréquence de ces événements induisant un biais de mesure. La possibilité de réaliser des examens complémentaires était laissée au choix du praticien, pouvant ainsi mener à un biais d'évaluation.

La variabilité des indications d'ECMO VA, incluant des pathologies sous-jacentes et un statut cardiaque hétérogène, peut influencer les résultats. Particulièrement, l'inclusion de patients avec des niveaux de sévérité variables, notamment en termes de score SAPS II, de comorbidités et d'altération ventriculaire, peut introduire un biais de sélection.

La sélection des variables du modèle multivarié a été effectuée selon les données de la littérature et la pertinence clinique des variables. Un surajustement du modèle ne peut donc pas être à exclure. De plus, les transformations logarithmiques opérées sur certaines des variables pourraient complexifier la mise en application pratique de nos résultats.

Les résultats préliminaires ici présentés gagneraient à être analysés en fonction de la présence d'une infection. En effet, le sepsis est associé à une activation endothéliale à même d'amplifier le phénomène prothrombotique.

3.3. Perspectives

Notre étude pose les bases d'un monitoring systématique du syndrome inflammatoire sous ECMO VA.

Les marqueurs inflammatoires semblent être de bons candidats pour entrer dans des scores de risque de prédiction de complications thrombotiques sous ECMO VA. Ils pourraient ainsi être utile non seulement pour cette prédiction mais également dans la modulation de l'objectif d'anticoagulation systémique sous ECMO VA. Cette approche est confirmée par une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique récemment publiée par notre équipe. Celle-ci montre l'importance de la CRP comme modulateur dans le volume de distribution et de la clairance de l'héparine non fractionnée (47).

L'association du syndrome inflammatoire avec les risques multiples sous ECMO VA sous-tend la nécessité d'un meilleur contrôle de la réponse inflammatoire. L'inhibition de la voie contact, par conséquent l'inhibition de la génération de thrombine par la voie intrinsèque de la coagulation, de l'inflammation et de la voie du complément, semble être plus efficace dans la prévention des complications thrombotiques sous ECMO VA comparativement à l'inhibition isolée des deux voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation par l'HNF (27,48,49).

D'autres études paraissent nécessaires pour déterminer si le contrôle de l'inflammation, par l'emploi de corticoïdes, pourrait réduire les complications sous ECMO VA.

Conclusion

Dans le cadre d'une assistance par oxygénation par membrane extracorporelle veino-artérielle périphérique pour choc cardiologique réfractaire, les biomarqueurs inflammatoires de routine, la protéine C-réactive et la procalcitonine, sont associés aux complications thrombotiques systémique et de circuit. L'intégration de ces paramètres dans l'évaluation du risque thrombotique pourrait permettre de mieux moduler les stratégies antithrombotiques sous oxygénation par membrane extracorporelle veino-artérielle périphérique.

Liste des tables

Table 1 – Principales caractéristiques au moment de la pose de l’ECMO VA	31
Table 2 – Distribution du temps du pic des marqueurs inflammatoires sous ECMO VA	33
Table 3 – Association de la protéine C-réactive au cours des 10 premiers jours de l’ECMO VA avec la survenue d’un premier événement thrombotique	35
Table 4 – Association de la procalcitonine au cours des 10 premiers jours de l’ECMO VA avec la survenue d’un premier événement thrombotique.....	35
Table 5 – Association de la leucocytose au cours des 10 premiers jours de l’ECMO VA avec la survenue d’un premier événement thrombotique.....	36
Table 6 – Association des facteurs de confusion au risque de survenue d’un événement thrombotique sous ECMO VA	37
Table 7 – Association ajustée de la protéine C-réactive au cours des 10 premiers jours de l’ECMO VA avec la survenue d’un premier événement thrombotique.....	38
Table 8 – Association des marqueurs inflammatoires au cours des 10 premiers jours d’ECMO VA avec le décès dans les 90 jours de l’implantation	40
Table 9 – Association des facteurs de confusion au risque de survenue de décès dans les 90 jours après implantation de l’ECMO VA.....	41
Table 10 – Associations ajustées de la protéine C-réactive, de la procalcitonine et de la leucocytose au cours des 10 premiers jours de l’ECMO VA avec la survenue de décès dans les 90 jours après l’implantation	42
Table 11 – Traitements étiologiques spécifiques.....	68
Table 12 – Assistances mécaniques cardiocirculatoires	70

Liste des figures

Figure 1 – Schéma d'un dispositif d'ECMO VA.....	8
Figure 2 – Réponse inflammatoire sous ECMO	13
Figure 3 – Diagramme de flux de l'étude.....	30
Figure 4 – Incidence cumulative des complications thrombotiques sous ECMO VA	32
Figure 5 – Trajectoires individuelles des marqueurs inflammatoires sous ECMO VA	34
Figure 6 – Incidence cumulative de la mortalité après implantation de l'ECMO VA..	39

Références

1. Members AF, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4–131.
2. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Fong SW, Burns NE, Haiduc N, Medley T (Geraghty), et al. Prolonged extracorporeal cardiopulmonary support in man. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1974 Dec;68(6):918–32.
3. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ELSO Guidelines for all ECLS Cases. 2017.
4. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J. Assistance cardiorespiratoire par extracorporelle membrane oxygenation (ECMO). *Réanimation*. 2009 Jul;18(5):420–7.
5. Burrell A, Kim J, Alliegro P, Romero L, Serpa Neto A, Mariajoseph F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *Cochrane Emergency and Critical Care Group, editor. Cochrane Database Syst Rev* 2023
6. Thiele H, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Rassaf T, Mahabadi AA, et al. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2023 Aug 26;NEJMoa2307227.
7. Ostadal P, Rokyta R, Karasek J, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023 Feb 7;147(6):454–64.
8. Banning AS, Sabaté M, Orban M, Gracey J, López-Sobrino T, Massberg S, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation or standard care in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the multicentre, randomised EURO SHOCK trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2023 Aug 21;19(6):482–92.
9. Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, Hollenberg SM, Diepen S van, Basir MB, et al. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*
10. Hutin A, Dagrón C, An K, Amar H, Lamhaut L, Carli P. Mise au point sur l'assistance circulatoire (ECMO ou ECPR) lors d'un arrêt cardiaque extrahospitalier. *J Eur Urgences Réanimation*. 2021 Jun 1;33(2):78–81.

11. User S. Précis d'Anesthésie Cardiaque 6. 2021. Précis d'Anesthésie Cardiaque 6. Available from: <https://www.pac6.ch/fr/>
12. Mastoris I, Tonna JE, Hu J, Sauer AJ, Haglund NA, Rycus P, et al. Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridge to Replacement Therapies in Cardiogenic Shock: Insights From the Extracorporeal Life Support Organization. *Circ Heart Fail*. 2021 Dec 9;15(1):e008777.
13. Schmidt M, Bréchet N, Combes A. Ten situations in which ECMO is unlikely to be successful. *Intensive Care Med*. 2016 May 1;42(5):750–2.
14. Lee SY, Jeon KH, Lee HJ, Kim JB, Jang HJ, Kim JS, et al. Complications of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock or cardiac arrest. *Int J Artif Organs*. 2020 Jan;43(1):37–44.
15. Trembl B, Breitkopf R, Bukumirić Z, Bachler M, Boesch J, Rajsic S. ECMO Predictors of Mortality: A 10-Year Referral Centre Experience. *J Clin Med*. 2022 Jan;11(5):1224.
16. Celińska-Spodar M, Kuśmierczyk M, Zieliński T, Jasińska M, Kołsut P, Litwiński P, et al. Current applications and outcomes of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation based on six years of experience. Risk factors for in-hospital mortality. A single-center retrospective study. *Pol Arch Intern Med* 2021
17. Melehy A, Ning Y, Kurlansky P, Kaku Y, Fried J, Hastie J, et al. Bleeding and Thrombotic Events During Extracorporeal Membrane Oxygenation for Postcardiotomy Shock. *Ann Thorac Surg*. 2022 Jan 1;113(1):131–7.
18. Abruzzo A, Gorantla V, Thomas SE. Venous thromboembolic events in the setting of extracorporeal membrane oxygenation support in adults: A systematic review. *Thromb Res*. 2022 Apr;212:58–71.
19. Rastan AJ, Lachmann N, Walther T, Doll N, Gradistanac T, Gommert JF, et al. Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Int J Artif Organs*. 2006 Dec;29(12):1121–31.
20. Figueroa Villalba CA, McMullan DM, Reed RC, Chandler WL. Thrombosis in Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Circuits. *ASAIO J*. 2022 Aug;68(8):1083.
21. Moussa MD, Soquet J, Robin E, Labreuche J, Rousse N, Rauch A, et al. Definitions of major bleeding for predicting mortality in critically ill adult patients who survived 24 hours while supported with peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock: a comparative historical cohort study. *Can J Anesth Can Anesth*. 2024 Apr 1;71(4):523–34.
22. Olson SR, Murphree CR, Zonies D, Meyer AD, Mccarty OJT, Deloughery TG, et al. Thrombosis and Bleeding in Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Without Anticoagulation: A Systematic Review. *ASAIO J*. 2021 Mar;67(3):290–6.
23. Helms J, Frere C, Thiele T, Tanaka KA, Neal MD, Steiner ME, et al. Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane

- oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2023 Feb 1;21(2):373–96.
24. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D, Annich GM. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO J*. 2022 Mar;68(3):303.
 25. Sy E, Sklar MC, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2017 Jun;39:87–96.
 26. Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, Mendiratta P, Prodhan P, Rycus P, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock in Elderly Patients: Trends in Application and Outcome From the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jul;104(1):62–9.
 27. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. 2016 Nov 28;20(1):387.
 28. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochem Biokhimiia*. 2020;85(10):1178–90.
 29. Dupont A, Rauch A, Staessens S, Moussa M, Rosa M, Corseaux D, et al. Vascular Endothelial Damage in the Pathogenesis of Organ Injury in Severe COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 May 5;41(5):1760–73.
 30. Staessens S, Moussa MD, Pierache A, Rauch A, Rouse N, Boulleaux E, et al. Thrombus formation during ECMO: Insights from a detailed histological analysis of thrombus composition. *J Thromb Haemost*. 2022 Jul 3;10.1111/jth.15784.
 31. Laverdure F, Louvain-Quintard V, Kortchinsky T, Rezaiguia-Delclaux S, Imbert A, Stéphan F. PF4-heparin antibodies during ECMO: incidence, course, and outcomes. *Intensive Care Med*. 2016 Jun 1;42(6):1082–3.
 32. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
 33. Santonocito C, De Loecker I, Donadello K, Moussa MD, Markowicz S, Gullo A, et al. C-reactive protein kinetics after major surgery. *Anesth Analg*. 2014;119(3):624–9.
 34. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>

35. Mank V, Azhar W, Brown K. Leukocytosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560882/>
36. Jiang X, Zhang C, Pan Y, Cheng X, Zhang W. Effects of C-reactive protein trajectories of critically ill patients with sepsis on in-hospital mortality rate. *Sci Rep*. 2023 Sep 14;13(1):15223.
37. Qu R, Hu L, Ling Y, Hou Y, Fang H, Zhang H, et al. C-reactive protein concentration as a risk predictor of mortality in intensive care unit: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Anesthesiol*. 2020 Nov 23;20:292.
38. Senoner T, Trembl B, Breitkopf R, Oezpeker UC, Innerhofer N, Eckhardt C, et al. ECMO in Myocardial Infarction-Associated Cardiogenic Shock: Blood Biomarkers as Predictors of Mortality. *Diagnostics*. 2023 Jan;13(24):3683.
39. Risnes I, Wagner K, Ueland T, Mollnes T, Aukrust P, Svennevig J. Interleukin-6 may predict survival in extracorporeal membrane oxygenation treatment. *Perfusion*. 2008 May 1;23(3):173–8.
40. Nunez JI, Gosling AF, O’Gara B, Kennedy KF, Rycus P, Abrams D, et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis. *Intensive Care Med*. 2022 Feb 1;48(2):213–24.
41. Penk JS, Reddy S, Polito A, Cisco MJ, Allan CK, Bembea MM, et al. Bleeding and Thrombosis With Pediatric Extracorporeal Life Support: A Roadmap for Management, Research, and the Future From the Pediatric Cardiac Intensive Care Society: Part 1. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2019 Nov;20(11):1027–33.
42. Bruins P, te Velthuis H, Eerenberg-Belmer AJ, Yazdanbakhsh AP, de Beaumont EM, Eijssman L, et al. Heparin-protamine complexes and C-reactive protein induce activation of the classical complement pathway: studies in patients undergoing cardiac surgery and in vitro. *Thromb Haemost*. 2000 Aug;84(2):237–43.
43. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PLB, Jawad N, Vincent C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Apr;23(2):223–31.
44. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Arch Intern Med*. 2005 Jul 25;165(14):1643–50.
45. Kurundkar AR, Killingsworth CR, McIlwain RB, Timpa JG, Hartman YE, He D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation causes loss of intestinal epithelial barrier in the newborn piglet. *Pediatr Res*. 2010 Aug;68(2):128–33.

46. Biffi S, Di Bella S, Scaravilli V, Peri AM, Grasselli G, Alagna L, et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Jul;50(1):9–16.
47. Lanoiselée J, Mourer J, Jungling M, Molliex S, Thellier L, Tabareau J, et al. Heparin Dosing Regimen Optimization in Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pharmacokinetic Analysis. *Pharmaceutics*. 2024 Jun 6;16(6):770.
48. Kharnaf M, Zafar F, Hogue S, Rosenfeldt L, Cantrell RL, Sharma BK, et al. Factor XII promotes the thromboinflammatory response in a rat model of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*
49. Tweddell JS, Kharnaf M, Zafar F, Riggs KW, Reagor JA, Monia BP, et al. Targeting the contact system in a rabbit model of extracorporeal membrane oxygenation. *Blood Adv*. 2022 Oct 18;7(8):1404–17.
50. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Oct 17;136(16):e232–68.
51. Mehta A, Vavilin I, Nguyen AH, Batchelor WB, Blumer V, Cilia L, et al. Contemporary approach to cardiogenic shock care: a state-of-the-art review. *Front Cardiovasc Med*
52. Merdji H, Levy B, Jung C, Ince C, Siegemund M, Meziani F. Microcirculatory dysfunction in cardiogenic shock. *Ann Intensive Care*. 2023 May 6;13:38.
53. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999 Aug 26;341(9):625–34.
54. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1287–96.
55. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(5):501–9.
56. Vincent JL, Backer DD. Circulatory Shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726–34.
57. Olarte N, Rivera NT, Grazette L. Evolving Presentation of Cardiogenic Shock: A Review of the Medical Literature and Current Practices. *Cardiol Ther*. 2022 Sep;11(3):369–84.
58. Life | Free Full-Text | Keep the Right in Mind—A Focused Approach to Right Ventricle-Predominant Cardiogenic Shock
59. Dettling A, Weimann J, Sundermeyer J, Beer BN, Besch L, Becher PM, et al. Association of systemic inflammation with shock severity, 30-day mortality, and

- therapy response in patients with cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol.* 2024 Feb 1;113(2):324–35.
60. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1315–41.
 61. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 2015 Feb;16(2):119–46.
 62. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock - Baran - 2019 - Catheterization and Cardiovascular Interventions - Wiley Online Library
 63. Auffret V, Cottin Y, Leurent G, Gilard M, Beer JC, Zabalawi A, et al. Predicting the development of in-hospital cardiogenic shock in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: the ORBI risk score. *Eur Heart J.* 2018 Jun 7;39(22):2090–102.
 64. Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt CE, Trouillet JL, Bréchet N, et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2016 Mar 1;42(3):370–8.
 65. Amin F, Lombardi J, Alhussein M, Posada JD, Suszko A, Koo M, et al. Predicting Survival After VA-ECMO for Refractory Cardiogenic Shock: Validating the SAVE Score. *CJC Open.* 2021 Jan 1;3(1):71–81.
 66. Polyzogopoulou E, Bezati S, Karamasis G, Boultadakis A, Parissis J. Early Recognition and Risk Stratification in Cardiogenic Shock: Well Begun Is Half Done. *J Clin Med.* 2023 Apr 1;12(7):2643.
 67. Alviar CL, Hall S, Mebazaa A. Outcomes of Patients With Cardiogenic Shock in Hub and Spoke Centers: The importance of Protocol Standardization at a Network Level. *J Card Fail.* 2024 Apr;30(4):576–9.
 68. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1242–54.
 69. Alkhunaizi FA, Smith N, Brusca SB, Furfaro D. The Management of Cardiogenic Shock From Diagnosis to Devices. *CHEST Crit Care.* 2024 Jun;2(2):100071.

Figure 1 – Schéma d'un dispositif créé avec BioRender.com

Annexes

Annexe 1 – Classification SCAI révisée en 2022 [Society for Cardiovascular Angiography and Interventions)

Catégorie	Description	Critères
A : À risque	Hémodynamiquement stable	Aucun critère spécifique [état de base)
B : Débutant	Hypotension ou hypoperfusion sans thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> • Pression artérielle systolique < 90 mmHg • Pression artérielle moyenne < 65 mmHg OU <ul style="list-style-type: none"> • Lactates entre 2–5 mmol/L • ALT entre 200–500 U/L ET <ul style="list-style-type: none"> • Pas de médicaments • Pas d'assistance mécanique
C : Classique	Hypotension et hypoperfusion avec thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> • Pression artérielle systolique < 90 mmHg • Pression artérielle moyenne < 65 mmHg ET <ul style="list-style-type: none"> • Lactates entre 2–5 mmol/L • ALT entre 200–500 U/L ET <ul style="list-style-type: none"> • Pas de médicaments • Pas d'assistance mécanique OU <ul style="list-style-type: none"> • 1 médicament/assistance mécanique sans hypotension ou hypoperfusion
D : Détérioration	Échec de la tentative initiale de stabilisation	<ul style="list-style-type: none"> • Pression artérielle systolique < 90 mmHg • Pression artérielle moyenne < 65 mmHg ET <ul style="list-style-type: none"> • Lactates entre 5–10 mmol/L • ALT > 500 U/L OU <ul style="list-style-type: none"> • 2–5 médicaments/assistance mécanique OU <ul style="list-style-type: none"> • 1 médicament/ assistance mécanique avec hypotension ou hypoperfusion
E : Extrémis	Choc réfractaire	<ul style="list-style-type: none"> • Pression artérielle systolique < 90 mmHg • Pression artérielle moyenne < 65 mmHg ET <ul style="list-style-type: none"> • Lactates >10 mmol/L • pH < 7.2 OU <ul style="list-style-type: none"> • Plus de 3 médicaments/assistance mécanique OU <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt cardiaque hors de l'hôpital

Annexe 2 – Définition des principales comorbidités

Accident vasculaire cérébral	L'AVC correspond à un déficit neurologique attribué à une lésion focale aiguë du système nerveux central (SNC) d'origine vasculaire, incluant l'infarctus cérébral, l'hémorragie intracérébrale (HIC) et l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA).	Société Américaine d'Accident Vasculaire Cérébral
Diabète	Le diabète correspond à une insulinopénie ou une insulino-résistance. Il est avéré si le taux de glycémie à jeun est égal ou supérieur à 7 mmol/l de sang lors de deux dosages successifs.	Organisation Mondiale de la Santé
Hypertension artérielle	L'hypertension est définie par des valeurs de la pression artérielle systolique (PAS) en consultation ≥ 140 mmHg et/ou des valeurs de la pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg.	Société Européenne de Cardiologie
Dyslipidémie	La dyslipidémie est caractérisée par une anomalie du métabolisme des lipides, caractérisée par des niveaux anormaux de cholestérol ou de triglycérides dans le sang, pouvant inclure des niveaux élevés de lipoprotéines de basse densité (LDL), et/ou de triglycérides, et/ou des niveaux bas de lipoprotéines de haute densité (HDL).	Société Européenne de Cardiologie
Asthme	L'asthme est caractérisé par une inflammation chronique des voies respiratoires. Elle se manifeste par des symptômes respiratoires. Ces symptômes sont associés à une limitation variable du débit d'air expiratoire, qui est au moins partiellement réversible, soit spontanément, soit avec un traitement.	Initiative Globale pour l'Asthme
Bronchopneumopathie chronique obstructive	La BPCO est caractérisée par anomalies des voies aériennes et/ou des alvéoles qui provoquent une obstruction persistante du flux d'air. Elle se manifeste par des symptômes respiratoires chroniques. Ces symptômes sont associés à une limitation persistante du débit d'air expiratoire.	Initiative Globale pour la BPCO
Maladie rénale chronique	La maladie rénale chronique est définie par des anomalies de la structure ou de la fonction des reins, présentes depuis au moins 3 mois. Elle est classée en fonction de la cause, de la catégorie de débit de filtration glomérulaire et de la catégorie d'albuminurie	Amélioration Globale de la Maladie Rénale Chronique

Cardiopathie ischémique	La maladie coronarienne est un processus pathologique caractérisé par l'accumulation de plaques athéromateuse dans les artères épicaudiques, qu'elles soient obstructives ou non obstructives.	Société Européenne de Cardiologie
Cardiopathie valvulaire	La cardiopathie valvulaire est une pathologie qui affecte une ou plusieurs des valves cardiaques, entraînant une dysfonction de ces valves, soit par sténose [rétrécissement) soit par régurgitation [fuite).	Société Européenne de Cardiologie
Myocardiopathie dilatée	La myocardiopathie dilatée correspond à un désordre myocardique structurel et/ou fonctionnel, en l'absence de maladie coronarienne [MC), d'hypertension, de maladie valvulaire et de cardiopathie congénitale [CC) suffisantes pour causer l'anomalie myocardique observée.	Société Européenne de Cardiologie
Insuffisance cardiaque	L'insuffisance cardiaque est définie comme un syndrome clinique caractérisé par des symptômes typiques [par exemple, dyspnée, fatigue, œdème) pouvant être accompagnés de signes [tels que des turgescences jugulaires, des crépitations pulmonaires, un œdème périphérique) résultant d'une anomalie structurelle et/ou fonctionnelle du cœur, qui entraîne une diminution du débit cardiaque et/ou une élévation des pressions intracardiaques au repos ou à l'effort.	Société Européenne de Cardiologie

Annexe 3 – Nombre de patients ayant des mesures disponibles

Temps en jours	Nombre de patients sous ECMO	PTC	CRP	Leucocytes
0	383	286	317	366
1	371	347	360	378
2	337	337	349	368
3	306	311	323	345
4	273	294	310	338
5	242	292	300	326
6	214	252	268	308
7	175	246	261	304
8	158	223	237	281
9	133	215	237	272
10	117	193	213	253

Annexe 4 – Rappel sur le choc cardiogénique

1. Généralités sur le choc cardiogénique

Le choc cardiogénique (CC) se définit par une inadéquation du débit cardiaque aux besoins de l'organisme dont le *primum movens* correspond à un défaut de la contractilité cardiaque (50).

Le CC est un syndrome hétérogène menant à un état d'hypoperfusion tissulaire associé à une congestion veineuse, aboutissant *in fine*, sans prise en charge adéquate, à une défaillance multiviscérale (51). L'inadéquation des apports aux besoins en oxygène, par l'atteinte combinée macro-circulatoire et micro-circulatoire, est à l'origine de la sévérité du CC (52).

Malgré les avancées thérapeutiques et l'amélioration de la reconnaissance précoce du CC, la mortalité reste élevée à travers le monde, variant entre 30 à 50%. Les stratégies de revascularisation dans le cadre du CC d'origine ischémique a permis une réduction de la mortalité à 6 mois à 50.3% (53). Dans un essai comparant une stratégie d'assistance mécanique et des soins standards comprenant une revascularisation, Thiele *et al.* ont retrouvé une réduction de la mortalité comparable dans les deux groupes à 40 % (54).

Bien que les causes ischémiques soient à l'origine de la majorité des CC, d'autres étiologies sont impliquées dans 20% des cas, avec des taux de mortalité semblables (55). L'amélioration de la prise en charge des syndromes coronariens a réduit l'incidence des CC ischémiques, entraînant, par conséquent, une augmentation des causes non ischémiques (50).

2. Physiopathologie du choc cardiogénique

Les étiologies du CC peuvent être ramenées à l'atteinte anatomique cardiaque originale, impliquant le myocarde, le système valvulaire, le système de conduction, ou le péricarde, associée à d'autres facteurs contributifs comme l'hypovolémie, l'obstruction myocardique (e.g. embolie pulmonaire grave, pneumothorax compressif) ou les troubles distributifs (e.g. sepsis, anaphylaxie) (56).

Même si les causes diffèrent, la physiopathologie du CC comporte comme socle commun la réduction du débit cardiaque lié à une atteinte cardiaque. Le CC va être à l'origine d'un éventail de mécanismes compensateurs progressivement dépassés.

Bien que la vasoconstriction améliore temporairement la perfusion coronarienne et le débit cardiaque, elle induit une augmentation de la post-charge ventriculaire gauche, et, en conséquence, du travail myocardique. Ce phénomène s'additionne à la congestion des systèmes veineux systémique et pulmonaire. L'ensemble contribue à la baisse du débit cardiaque gauche et l'ischémie progressive du myocarde (57).

Le ventricule droit va lui aussi participer à l'aggravation de la situation hémodynamique par sa faible tolérance à l'augmentation de la postcharge. L'élévation des pression droites induit une dilatation de ce dernier à l'origine de la congestion veineuse. De plus, l'augmentation du volume ventriculaire droit vas repousser le septum interventriculaire à gauche, compromettant ainsi le remplissage de ce dernier et réduisant la fraction d'éjection ventriculaire gauche (58).

Enfin, l'étiologie peut influencer la sévérité du CC. En effet, la littérature a bien mis en évidence la réaction inflammatoire importante associée aux CC d'origine ischémique (44,59) : Le phénomène d'ischémie-reperfusion est à l'origine d'un orage cytokinique, caractérisé par la circulation de nombreux médiateurs pro-inflammatoires

et anti-inflammatoires. La libération de la NO synthase et du peroxy-nitrite entraîne des effets inotropes négatifs propres et diminue le débit cardiaque. Parallèlement, l'augmentation des taux de TNF- α et de certaines IL sont également associés à un mauvais pronostic en raison de leurs effets vasodilatateurs.

3. Diagnostic du choc cardiogénique : De la clinique à l'hémodynamique invasive

Malgré l'absence de définition consensuelle dans la littérature, le diagnostic de CC repose sur la mise en évidence d'une diminution cardiogénique du débit cardiaque et de signes d'inadéquation des apports en oxygène aux besoins métaboliques (60).

Le diagnostic est clinique et se manifeste par la baisse de la pression artérielle ainsi que par un panel de signes d'hypoperfusion périphérique, tels que les extrémités froides, l'allongement du temps de recoloration cutané, les marbrures, l'oligurie, et la confusion.

La confirmation de l'atteinte cardiaque princeps est facilement obtenue par les techniques d'imagerie ultrasonore au lit du patient (61).

De plus, le CC est caractérisé par des manifestations biochimiques d'hypoperfusion systémique et de congestion veineuse, telles que l'augmentation du lactate sérique à l'origine d'une acidose métabolique, l'élévation de la créatininémie et la perturbation des enzymes hépatiques et l'élévation des NT-pro-BNP.

Les paramètres hémodynamiques plus invasifs, tels que la réduction de l'index cardiaque, l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire ou encore de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion, ne sont pas obligatoires pour le diagnostic, bien qu'ils permettent de mieux caractériser les mécanismes et la sévérité du choc (57).

4. Sévérité et modèles prédictifs du choc cardiogénique

L'état de choc s'aggrave au fur et à mesure que les mécanismes de compensation sont dépassés, menant à l'installation des dysfonctions organiques.

En 2019, la Société Américaine d'Angiographie et de Cardiologie Interventionnelle (SCAI) a proposé une classification innovante tenant compte de la nature dynamique du CC (62). Les stades progressent de A à E, allant d'un état de risque de pré-CC (Stade A – At Risk), à l'apparition des premiers signes de choc (Stade B – Beginning), puis à l'apparition des signes de dysfonction organique (Stade C – Classic). L'originalité de cette classification réside dans l'intégration de la détérioration du patient malgré un traitement médical optimal (Stade D – Deteriorating). Enfin, le choc devient réfractaire avec un risque imminent de décès (Stade E – Extremis). La classification détaillée est en **Annexe 1**.

En 2022, les investigateurs ont pu confirmer l'association entre ces catégories de risque et l'augmentation de la mortalité dans de larges populations hétérogènes de patients en CC admis en soins critiques (9).

De nombreuses autres études ont permis de démontrer l'association d'un ensemble de scores avec la survenue de complications au cours du CC :

- Le score ORBI (63) : Il permet d'identifier les patients à haut risque de CC au décours d'une angioplastie pour syndrome coronarien aigu
- Les scores CardShock (55) et IABP-SHOCK II (54) : Ils permettent d'estimer la mortalité à court-terme du CC
- Les scores ENCOURAGE (64) et SAVE-ECMO (65) : Ils permettent de prédire la survie après l'utilisation de l'ECMO

5. Principes de prise en charge

Une des clés du succès de la prise en charge réside dans la reconnaissance précoce du CC, permettant la mise en œuvre des traitements étiologiques et de support afin de restaurer au plus vite le débit cardiaque (66).

Afin de réduire les délais de prise en charge, une organisation en réseaux régionaux est proposée dans la littérature afin de recevoir directement les patients dans des centres spécialisés possédant un plateau de cathétérisme cardiaque et une unité de soins critiques spécialisée. Selon ce modèle « Hub and Spoke » (*Réseau en étoile*), les centres périphériques sont en constante communication avec un centre de référence, capable poursuivre la prise en charge pour les patients au stade réfractaire (67).

5.1. Traitement de la cause

La recherche précoce de l'étiologie du CC est essentielle car elle permet d'instaurer des traitements spécifiques afin de corriger l'atteinte cardiaque sous-jacente. Une liste non exhaustive de traitements étiologiques spécifiques est présentée en **Table 11**.

Table 11 – Traitements étiologiques spécifiques

Etiologies	Traitement
Syndrome coronarien aigu	Revascularisation percutanée Revascularisation chirurgicale
Insuffisance valvulaire aiguë	Réparation ou de remplacement valvulaire chirurgical Remplacement valvulaire per cutanée par technique de cardiologie interventionnelle
Myocardite	Anti-inflammatoires
Tamponnade	Drainage percutané ou chirurgical
Cardiotoxiques	Hémodialyse

5.2. Traitement de support

L'objectif des traitements de support est double : garantir un débit cardiaque permettant une perfusion des organes et pallier de manière temporaire aux insuffisances des différents organes.

Outre la correction de la surcharge hydrosodée par des diurétiques ou par l'épuration extra-rénale, la correction d'une hypovolémie éventuelle par le remplissage vasculaire, la correction d'un trouble du rythme par des antiarythmiques, ou la mise en place d'une assistance ventilatoire en cas de défaillance respiratoire, la prise en charge symptomatique du CC repose dans 80% des cas dans l'administration de traitements vasopresseurs et/ou inotropes afin de corriger la vasoplégie et la contractilité myocardique (68).

La noradrénaline est le vasopresseur de choix en raison de ses effets alpha-adrénergique et beta-adrénergique, entraînant une vasoconstriction périphérique et une augmentation de la pression artérielle. Cependant, cette vasoconstriction surajoutée peut induire une augmentation la post-charge ventriculaire gauche et aggraver sa dysfonction.

Les inotropes, tels que la dobutamine et la milrinone, sont utilisés pour améliorer la contractilité myocardique. La dobutamine agit principalement sur les récepteurs bêta-1 adrénergique. La milrinone est un inhibiteur de la phosphodiesterase III. L'utilisation doit être prudente au vu des risques de vasoplégie et d'arythmies.

Enfin, les vasodilatateurs, comme le nitroprussiate de sodium, sont utilisés pour réduire la post-charge ventriculaire gauche, améliorant le travail et la perfusion du myocarde. Néanmoins, ils sont responsables d'une hypotension artérielle parfois délétère.

5.3. Le support mécanique

Lorsque les traitements de la cause et les traitements de support ne permettent pas de restaurer un débit cardiaque adéquat, le recours à une assistance cardiocirculatoire est parfois nécessaire (69).

Parmi l'arsenal thérapeutique de courte durée, en fonction de la défaillance cardiaque prédominante, on retrouve les options thérapeutiques suivantes en **Table 12** :

Table 12 – Assistances mécaniques cardiocirculatoires

Défaillance	Dispositif	Mécanisme	Configuration
Défaillance prédominante gauche	Ballon de contre-pulsion aortique	Contre-pulsion	Aortique
	Impella CP	Pompe axiale	Ventriculaire gauche vers aorte
	Impella 5.5	Pompe axiale	Ventriculaire gauche vers aorte
Défaillance prédominante droite	Impella RP	Pompe axiale	Atrium droit vers artère pulmonaire
	Protek Duo	Pompe centrifuge	Atrium droit vers artère pulmonaire
Défaillance bi-ventriculaire	TandemHeart	Pompe centrifuge	Atrium gauche vers aorte OU Atrium droit vers artère pulmonaire
	ECMO VA	Pompe centrifuge	Atrium droit et veine cave inférieure vers aorte

L'assistance mécanique doit impérativement prendre en compte l'indication du choc, mais aussi le type de support mécanique requis, la quantité estimée de débit cardiaque nécessaire, la nécessité d'une décharge ventriculaire supplémentaire, les impératifs en termes d'oxygénorequérance, la faisabilité du support, la sécurité du patient et la prise en compte des complications potentielles.

AUTEUR : Nom : LUKOWIAK

Prénom : Oliver

Date de soutenance : Lundi 16 septembre 2024

Titre de la thèse : Association entre le syndrome inflammatoire biologique et les complications thrombotiques sous ECMO veino-artérielle périphérique :

Une étude rétrospective de la cohorte lilloise

Thèse - Médecine - Lille

Cadre de classement : Réanimation

DES : Anesthésie – Réanimation – Médecine péri-opératoire

Mots-clés : ECMO VA – Thrombose – Inflammation – CRP – PCT – Leucocyte

Résumé :

Contexte : Malgré les progrès thérapeutiques récents, la mortalité liée au choc cardiogénique (CC) reste élevée. L'oxygénation par membrane extracorporelle veino-artérielle (ECMO VA) est une option de support mécanique utilisé dans ce contexte. Cependant, elle présente un risque élevé de complications, notamment thrombotiques. La réaction inflammatoire intense induite par l'ECMO pourrait être à l'origine des complications thrombotiques. Les objectifs de l'étude sont de mettre en évidence une association entre les marqueurs inflammatoires, protéine C-réactive (CRP), procalcitonine (PCT) et leucocytose et la survenue de complications thrombotiques sous ECMO VA et avec le décès à 90 jours.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une analyse de cohorte rétrospective des patients sous ECMO VA admis au CHU de Lille entre juin 2015 et décembre 2021. Les données recueillies comprennent les marqueurs inflammatoires pendant les 10 premiers jours de l'ECMO, ainsi que les événements thrombotiques et la mortalité à 90 jours. Les associations entre ces marqueurs et les complications ont été évaluées à l'aide de modèles de Cox.

Résultats : Le taux basal de CRP, l'incrément relatif de CRP par rapport à la base, ainsi que les taux de CRP et de PCT de manière temps dépendante sont associés à la survenue d'un événement thrombotique sous ECMO VA. L'incidence des complications thrombotiques est de 35%. La mortalité à 90 jours est estimée à 50%. La CRP, la PCT et la leucocytose sont associés de manière temps dépendante à la mortalité à 90 jours.

Conclusion : Les résultats de l'étude suggèrent que la CRP est un indicateur important du risque de complications thrombotiques sous ECMO VA. La surveillance des marqueurs inflammatoires, en particulier de la CRP, pourrait améliorer la gestion des patients sous ECMO VA, en permettant une intervention plus ciblée pour réduire les complications thromboemboliques. Les marqueurs inflammatoires semblent associés au pronostic des patients sous ECMO VA.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Asseseurs :
Monsieur le Professeur Francis JUTHIER
Madame la Professeure Delphine HUET-GARRIGUE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mouhamed Djahoum MOUSSA