

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévère (Chapitre 85 du traité complet)

M. Schmidt, C.-E. Luyt, N. Bréchet, A. Combes

PLAN DU CHAPITRE

Introduction	91	Spécificité de prise en charge de l'ECMO dans cette indication	98
Fonctionnement	91	Conclusion	99
Capacité et objectif de l'ECMO	92		
Les résultats de l'ECMO dans le SDRA	92		
Pronostic de ces patients	96		

Introduction

L'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) est une technique d'assistance respiratoire extracorporelle utilisée pour la première fois chez l'homme dans les années soixante-dix [1]. Grâce aux avancées technologiques majeures réalisées dans la conception, la fabrication, la simplicité de mise en place et l'utilisation des dispositifs [2-5], cette technique de suppléance ventilatoire est de plus en plus utilisée [6]. Ainsi, les avancées majeures dans la conception des circuits d'ECMO et les résultats positifs de l'essai CESAR [7], ont relancé, dans la dernière décennie l'intérêt pour la technique chez les malades présentant les formes les plus sévères de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Ces dispositifs ont également été utilisés avec succès lors de la pandémie grippale A (H1N1) [8]. L'ECMO permet d'assurer les échanges gazeux que ne peuvent plus réaliser les poumons, tout en autorisant une ventilation « ultra-protectrice » en diminuant le volume courant et en contrôlant les pressions intrapulmonaires et le gradient de pression motrice (« *driving pressure* », qui est la différence entre la pression de plateau et la PEP), réduisant ainsi le risque de *ventilator-induced lung injury* (VILI). Plus récemment, l'essai randomisé EOLIA, évaluant l'utilisation précoce de l'ECMO (<7 jours de ventilation mécanique)

versus une stratégie ventilatoire « conventionnelle » associée à des thérapeutiques adjuvantes (décubitus ventral, curares, etc.) a permis de prouver la sécurité relative de la technique et un potentiel bénéfice lors d'une utilisation précoce [9].

Fonctionnement

Canulation veineuse

L'ECMO utilise des grosses canules, un oxygénateur à membrane et une pompe centrifuge générant un débit de sang extracorporel entre 3 et 7 L/min. La configuration veineuse doit être la seule utilisée en l'absence de choc cardiogénique réfractaire associé. En effet, l'utilisation d'une ECMO veino-artérielle en cas de dysfonction pulmonaire isolée va entraîner une compétition de flux entre l'éjection cardiaque par la valve aortique et le sang réinjecté à contre-courant dans l'aorte descendante. En conséquence, on peut observer une oxygénation normale de la partie inférieure du corps (i.e. sang oxygéné par la membrane d'ECMO) associée à une hypo-oxygénation de la partie supérieure du corps (résultant de l'insuffisance d'oxygénation par les poumons). Cette situation, appelée « syndrome Harlequin », empêche la mise en place d'une ventilation « ultraprotectrice » qui est

l'un des bénéfices attendus de l'ECMO [10]. De plus, l'augmentation de la postcharge du ventricule gauche dans cette configuration inadaptée, peut aussi avoir des conséquences délétères à court terme sur sa fonction contractile. Enfin, les risques de complications emboliques, thrombotiques et hémorragiques sont augmentés par l'abord artériel. Pour ces raisons, la configuration veino-veineuse est donc la seule solution opérationnelle en cas d'hypoxémie réfractaire aux techniques de ventilation conventionnelle, car elle permet une assistance respiratoire extracorporelle totale, même en l'absence de fonction pulmonaire native résiduelle.

Sites de canulation

Trois principales configurations sont utilisées. La première, rapportée par des équipes de l'hémisphère sud lors de la pandémie grippale AH1N1v2009 [8], consiste à insérer une canule dans chaque veine fémorale. La canule d'admission (drainage du sang veineux pauvre en oxygène) va être placée dans la veine cave inférieure tandis que la canule de réinjection du sang oxygéné va être placée dans l'oreillette droite. Les contraintes spatiales des deux canules placées dans la veine cave inférieure limitent le débit et donc les capacités d'oxygénation de la membrane. Ainsi, chez près de 49 % des patients de la cohorte australienne et néozélandaise de SDRA sur pneumonie grippale, il avait été nécessaire d'associer une troisième canule dans la veine jugulaire [8]. Cette seconde canule d'admission branchée en Y sur la canule veineuse fémorale jugulaire permettait d'augmenter le débit de l'ECMO.

Une deuxième configuration, plus fréquemment utilisée, associe une canule fémorale d'admission dont l'extrémité est positionnée dans l'oreillette droite et une canule de réinjection jugulaire interne droite. Ce montage permet d'obtenir un débit d'ECMO de 6–7 L/min, à condition d'utiliser des canules de gros diamètre. Le montage inverse correspondant à une admission cave supérieure et à une réinjection fémorale doit être évité car il requiert plus de débit pour maintenir la même SvO₂ [11] et induit plus de recirculation [12].

Enfin, la canule unique à double courant (Avalon™), insérée dans la veine jugulaire interne droite, possède deux voies d'admission (veines cave supérieure et inférieure) et une voie de réinjection du sang oxygéné, qui doit être soigneusement positionnée en regard de la valve tricuspide. Cette canule permet la mobilisation du patient sous ECMO et diminue la recirculation du sang dans le circuit et les risques d'infection liée à la canulation. Cependant, elle peut s'avérer insuffisante en termes d'oxygénation pour les malades les plus graves, sa mise en place est techniquement plus complexe et son efficacité très sensible à la position de la voie de réinjection en regard de la valve tricuspide.

Quel que soit le montage choisi, il est nécessaire de vérifier le bon positionnement des canules lors de la pose par échographie. La mesure de la distance entre les canules de prélèvement et de réinjection sur une radiographie de thorax est également indispensable pour évaluer le risque de recirculation.

Choix des canules

Le choix du diamètre des canules est une étape cruciale car elle conditionne l'obtention d'un débit suffisant tout en limitant le risque d'hémolyse. En effet, la loi de Poiseuille nous

rappelle que le débit circulant dans un cylindre est égal à $\pi \Delta P r^4 / 8 \eta L$, ΔP étant la variation de pression dans la section étudiée, r le rayon, η la viscosité et L la longueur du cylindre. Ainsi, la relation à la puissance 4 entre le rayon de la canule et le débit généré par celle-ci, incite à utiliser des canules de drainage larges (25 à 30 French). La combinaison idéale associe donc une canule d'admission de 29 Fr (de longueur 55 cm) et une canule de réinjection de 21 Fr (de longueur 15 cm) pour un adulte de taille standard. La longueur de la canule devra probablement être réduite chez les personnes de moins de 160 cm. Enfin, la canulation par voie percutanée devra toujours être pratiquée sous contrôle échographique et par la technique de Seldinger afin de limiter les complications.

Capacité et objectif de l'ECMO

Capacité d'échange gazeux de la membrane d'ECMO

La quantité maximale d'oxygène apportée par un circuit d'ECMO dépend de la capacité d'oxygénation de la membrane qui avoisine 450 mL d'oxygène/minute sur les circuits de dernière génération. L'oxygène délivré par la membrane dépend également du débit du circuit extracorporel, du taux d'hémoglobine et de la saturation de l'hémoglobine dans la canule veineuse (avant la membrane), elle-même dépendant du taux de recirculation. Par ailleurs, un rapport débit d'ECMO/débit cardiaque > 60 % est nécessaire pour obtenir une saturation en oxygène > 90 % dans une configuration fémoro jugulaire [13].

La diffusion transmembranaire du CO₂ est 20 fois plus importante que celle de l'oxygène et l'élimination du CO₂ dépend essentiellement du débit de balayage gazeux de la membrane. En pratique, l'épuration du CO₂ est facilement assurée par le circuit d'ECMO et n'est altérée qu'en cas de diminution drastique du débit de balayage de la membrane [13].

Objectifs de l'ECMO veino-veineuse

En cas d'insuffisance respiratoire aiguë, l'ECMO veino-veineuse va permettre l'oxygénation et la décarboxylation complète du sang. Dans les cas extrêmes d'hypoxémie ou d'hypercapnie réfractaires aux techniques de ventilation conventionnelle, la machine peut pallier l'intégralité de la fonction pulmonaire défaillante et la mise au repos complète du poumon. La technique permet également un support partiel de la fonction pulmonaire permettant la mise en œuvre d'une ventilation dite « ultraprotectrice » et la réduction des lésions alvéolaires induites par le ventilateur en cas d'insuffisance respiratoire aiguë sévère.

Les résultats de l'ECMO dans le SDRA

Les séries de cas historiques les plus anciennes

En 1968, Kolobow et Zapol développaient le premier oxygénateur à membrane permettant une circulation extracorporelle de longue durée [14]. La première description de

l'utilisation de l'ECMO pour une insuffisance respiratoire aiguë chez l'homme fut rapportée en 1971 par Donald Hill [1]. Il s'agissait d'un patient de 24 ans, polytraumatisé qui bénéficia d'une ECMO veino-artérielle pendant 75 heures, permettant ensuite un sevrage de la machine et une guérison.

Les études de cohortes publiées jusqu'au milieu de la décennie 2000 font appel à la technologie d'ECMO la plus ancienne associant pompe à galet, réservoir à sang et oxygénéateur en silicone. La plus grande étude rétrospective évaluant l'ECMO dans le SDRA sévère a été rapportée par Brogan [15]. Elle rapportait les données du registre ELSO de 1986 à 2006. Parmi les 1 473 patients atteints de SDRA (78 % avaient reçu une ECMO veino-veineuse), la survie était de 50 %. Bien que l'âge et la gravité des malades inclus dans les dernières années de la série soient beaucoup plus élevés qu'au début de l'expérience, la survie n'était pas différente selon les périodes étudiées. Des résultats similaires étaient rapportés par l'équipe de l'université du Michigan qui observait une survie de 52 % chez 255 malades adultes traités par ECMO entre 1989 et 2004 [16, 17]. De façon intéressante, Lewandowski *et al.* [18] ont observé une survie de 55 % dans un groupe de malades souffrant de SDRA sévère et ayant bénéficié d'une ECMO à titre compassionnel, alors que la survie était de 89 % pour les malades moins sévères n'ayant pas reçu le dispositif. Dans la série de 62 malades publiée par Mols *et al.* [19] en l'an 2000, la mortalité était de 55 % et comparable à celle d'un groupe de 183 malades présentant un ARDS dont la sévérité initiale était moins importante. Enfin, plus récemment, Beiderlinden *et al.* [20] ont rapporté l'expérience du centre d'Essen en Allemagne. Dans cette série, sur 150 malades souffrant de SDRA (âge moyen 42 ans et SAPS II moyen à 45), 32 avaient bénéficié d'une ECMO à titre de thérapeutique de sauvetage. De même que dans les séries précédemment rapportées, les malades ayant reçu une ECMO avaient une sévérité à la fois pulmonaire et générale très supérieure, expliquant la survie inférieure dans le groupe ECMO (53 % vs 71 %). De manière intéressante, une analyse de régression logistique multivariée montrait que le fait de recevoir une ECMO n'était pas associé de manière indépendante à une mortalité plus importante dans cette étude.

Les résultats des études randomisées

Jusqu'en 2018, la prise en charge du SDRA sévère réfractaire par une ECMO-VV manquait cruellement d'étude randomisée permettant de conclure au bénéfice de cette technique. La première étude randomisée évaluant l'ECMO dans le SDRA a été conduite par les *National Institutes of Health* aux États-Unis dans les années soixante-dix. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, conduite sur une cohorte de 90 patients qui présentaient un SDRA sévère et réfractaire aux techniques de ventilation conventionnelle [21]. Le circuit d'ECMO fonctionnait sur le mode veino-artériel. La survie des patients dans cet essai a été extrêmement faible (10 %) et l'essai n'a pas mis en évidence d'amélioration avec l'ECMO. Cependant, le protocole de cette étude très ancienne souffrait de limites méthodologiques importantes. Premièrement, il n'y avait pas de ventilation protectrice dans le groupe ECMO, ce qui avait entraîné l'apparition

de complications barotraumatiques sévères. Par ailleurs, l'ECMO était veino-artérielle et systématiquement retirée après cinq jours quelle que soit l'évolution. Troisièmement, les patients étaient enrôlés dans l'essai après une longue période de ventilation ce qui est un facteur de risque majeur de mortalité sous ECMO (voir le paragraphe « Sélection des patients ») [17]. En effet, le bénéfice attendu de la technique est de pouvoir mettre rapidement le poumon au repos grâce à une ventilation extrêmement protectrice et ce, avant que la maladie n'évolue vers une fibrose destructrice. Quatrièmement, il y avait dans cet essai une incidence extrêmement importante de complications hémorragiques, probablement en rapport avec une anticoagulation excessive. Enfin, les centres ayant inclus les malades dans cet essai avaient une expérience limitée de cette technique. À la suite de cet essai négatif, le recours à l'ECMO pour les SDRA les plus sévères a fortement diminué.

L'essai « CESAR » a été conduit au Royaume-Uni de 2001 à 2006 [7]. Les critères de sélection des malades étaient un SDRA sévère caractérisé par un score de Murray ≥ 3 ou une hypercapnie non compensée ($\text{pH} < 7,20$). Cet essai a comparé une stratégie de transfert sans ECMO des malades randomisés dans le groupe interventionnel vers le seul centre ECMO de l'étude (Glenfield, Leicester) pour la mise en place éventuelle d'une ECMO à une stratégie de prise en charge conventionnelle mais non protocolisée du SDRA dans le centre d'origine. Le critère primaire d'évaluation de cet essai était la mortalité ou une invalidité sévère (définie par le fait d'être confiné au lit ou d'être incapable de se laver ou s'habiller seul) six mois après la randomisation. L'analyse était faite en intention de traiter. Parmi les 180 patients randomisés dans 68 centres, 90 ont été randomisés dans le bras « traitement conventionnel » et 90 dans le bras « ECMO ». Au terme de l'essai, 37 % des patients du groupe ECMO et 53 % des patients du groupe contrôle étaient soit décédés soit sévèrement invalides ($p = 0,03$, risque relatif = 0,69; IC 95 % : 0,05–0,97). Il y avait aussi une tendance proche de la significativité à une réduction de la mortalité à six mois dans le bras ECMO (37 % vs 45 %, $p = 0,07$). Les patients du groupe conventionnel décédaient par ailleurs plus rapidement que les patients ayant bénéficié d'une ECMO (5 vs 15 jours). Cet essai est cependant critiquable à au moins deux niveaux. Premièrement, 22 patients randomisés dans le bras ECMO ne reçurent pas le dispositif (décès durant le transport ou à l'arrivée dans le centre de malades en état extrêmement précaire, ou amélioration significative pour d'autres malades). L'autre problème méthodologique majeur de cet essai est l'absence de standardisation de la ventilation mécanique dans le groupe contrôle, où il était conseillé aux médecins prenant en charge les malades, d'adopter une stratégie de ventilation protectrice sans plus de précisions. D'ailleurs, le temps passé avec une ventilation mécanique « protectrice » était nettement supérieur dans le bras ECMO.

L'étude randomisée EOLIA, récemment publiée, a eu pour but d'évaluer le bénéfice de l'ECMO-VV dans le SDRA en s'affranchissant des biais méthodologiques de l'essai CESAR [7]. Cet essai multicentrique a inclus 249 patients présentant un SDRA sévère sous ventilation mécanique depuis moins de sept jours soit dans le groupe ECMO veino-veineuse immédiate soit dans le groupe ventilation conventionnelle protocolisée. Les critères d'inclusions, qui ont été

également retenus comme possible indications à l'ECMO-VV par la dernière conférence de consensus SRLF sur la place de l'assistance extracorporelle dans le SDRA [22], étaient l'un des trois critères de gravité suivants : 1) rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ mmHg, avec $\text{FiO}_2 \geq 80$ % pendant plus de trois heures malgré une optimisation de la ventilation mécanique et éventuellement le recours aux thérapeutiques adjuvantes habituelles (NO, décubitus ventral, ventilation HFO, almitrine) ; 2) rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg, avec $\text{FiO}_2 \geq 80$ % pendant plus de six heures malgré une optimisation de la ventilation mécanique et éventuellement le recours aux thérapeutiques adjuvantes habituelles ; 3) $\text{pH} < 7,25$ pendant plus de six heures (malgré l'augmentation de la fréquence respiratoire jusqu'à 35/min) résultant de la réduction du volume courant et de la PEP pour maintenir la pression de plateau ≤ 32 cmH₂O (Tableau 85.1).

Les patients présentaient de nombreux critères de gravité à l'inclusion (le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était de 72 en moyenne, le score SOFA supérieur à 10) et 75 % recevaient un traitement vasopresseur. Il est à noter que tous les patients du groupe contrôle ont été curarisés et que 90 % d'entre eux ont bénéficié de séances prolongées de DV. La mortalité à J60, qui était le critère de jugement principal, a été inférieure de 11 % dans le groupe ECMO (35 % contre 46 %, $p = 0,09$), sans toutefois atteindre la significativité statistique. En revanche, le risque d'échec thérapeutique à J90 (décès dans le groupe ECMO, décès ou *crossover* pour ECMO dans le groupe contrôle) était significativement plus élevé dans le groupe contrôle. On note par ailleurs que 28 % des patients du groupe contrôle ont dû recevoir une ECMO de sauvetage pour une hypoxémie réfractaire. La gravité de ces malades était extrême et leur état clinique s'était dégradé rapidement dans les heures précédant la mise en place de la machine. La mortalité de ces malades a atteint 57 % et six d'entre eux ont même nécessité l'implantation d'une ECMO VA sous massage cardiaque pour arrêt cardiaque réfractaire.

Tableau 85.1 Critères de mise en place de l'ECMO-VV et ventilation « ultraprotectrice », utilisée dans le bras expérimental de l'essai EOLIA (d'après [9]).

Essai EOLIA		
Critères d'inclusion	SDRA sévère avec au moins un de ces critères : 1. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ mmHg pendant > 3 heures* 2. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg pendant > 6 heures* 3. $\text{pH} < 7,25$ avec $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg pendant > 6 heures*	
Mode ventilatoire	Volume contrôlé	APRV
Volume courant et pression de plateau cible	Volume courant pour Pplat ≤ 24 cmH ₂ O	Pression haute ≤ 24 cmH ₂ O
Fréquence respiratoire (cycle/min)	10–30	20/min
FiO_2	0,3–0,5	
PEEP (cmH ₂ O)	≥ 10	

* Malgré une ventilation conventionnelle avec un volume courant = 6 mL/kg de poids idéal théorique, PEEP ≥ 10 cm H₂O, et $\text{FiO}_2 \geq 0,8$. L'utilisation des curares et du décubitus ventral était vivement encouragée

Bien que l'analyse « fréquentiste » de cette étude soit négative sur le plan strictement statistique pour démontrer une réduction de 20 % de la mortalité par l'ECMO (critère de jugement principal), une analyse bayésienne [23] prenant en compte de nombreuses hypothèses « a priori » a montré que la probabilité « a posteriori » d'une réduction de mortalité avec la mise en place d'une ECMO précoce comme dans l'essai EOLIA est très élevée (entre 88 % et 99 %). L'étude EOLIA a par ailleurs montré que la technique est maintenant bien maîtrisée et sûre lorsqu'elle est mise en œuvre dans des centres experts. Elle permet de sauver d'une mort certaine le petit nombre de malades échappant à la ventilation mécanique conventionnelle, mais surtout elle permet l'application d'une ventilation dite « ultra-protectrice » à des malades présentant un SDRA sévère mais non réfractaire, réduisant de manière drastique pressions et volumes générés par le ventilateur, protégeant ainsi le poumon déjà lésé de l'agression supplémentaire liée au VILI. La mise en œuvre d'un réseau de services hospitaliers transférant les malades les plus sévères vers le centre expert d'assistance respiratoire extracorporelle a aussi montré toute sa pertinence et son efficacité dans le cadre de cet essai.

Les séries rétrospectives utilisant la technologie récente

Dans les séries les plus récentes, les patients ont bénéficié de la technologie d'ECMO la plus moderne associant pompe centrifuge, oxygénateur à membrane de type polyméthylpentène, le circuit et l'oxygénateur bénéficiant d'un traitement de surface biocompatible (Tableau 85.2).

Dans une série rapportant l'expérience d'un centre danois [24] entre 1997 et 2011, 124 malades avaient bénéficié d'une ECMO et la survie était de 71 %. Il faut noter que 85 % de ces malades avaient bénéficié d'une ECMO par l'intermédiaire d'une unité mobile d'assistance respiratoire avant leur transfert vers l'hôpital de référence. La série de l'hôpital de Regensburg en Allemagne (janvier 2007–décembre 2010) a étudié le devenir de 176 patients ayant reçu une ECMO-VV pour insuffisance respiratoire aiguë [25]. La durée moyenne d'assistance était de 12 jours et la survie de 56 %. La série de Hodgson *et al.* [26] décrit l'expérience australienne de l'hôpital de Melbourne entre janvier 2009 et avril 2011 sur un collectif de 21 malades présentant un SDRA ayant bénéficié d'une ECMO veineuse (55 % de ces malades avaient une pneumonie grippale A-H1N1). La survie était de 86 % dans cette étude. En France, la série la plus récente de Schmidt *et al.* [27] rapporte l'expérience de 3 centres, soit 140 patients traités entre 2008 et 2012. L'étiologie des SDRA était bactérienne pour 45 % des malades, grippale pour 26 % et postopératoire pour 17 %. La survie hospitalière a été de 64 %, et la survie à six mois de 60 %. Dans cette cohorte, 68 % des malades avaient bénéficié d'une ECMO veineuse par l'intermédiaire d'une équipe mobile d'assistance respiratoire. Le pronostic de ces patients était comparable à celui des patients ayant reçu l'assistance veineuse dans le centre principal.

Enfin, la plus grosse cohorte publiée à ce jour est celle provenant du registre international de l'*extracorporeal life support organization* (ELSO) [28]. Parmi les 2 355 malades

Tableau 85.2 Résultats de séries concernant le recours à l'ECMO pour les SDRA.

Auteur	Bras ECMO, EOLIA [9]	Bras ECMO, CESAR [7]	Brogan [15]	Lewandowski [18]	Mols [19]	Beiderlinden [20]	Hemmila [17]	Lindskov [24]	Schmid [25]	Hodgson [26]	Schmidt [27]	Schmidt [28]
Patients, n	124	90	1473	49	62	32	255	124	176	21	140	2355
Années	2011–2017	2001–2006	1986–2006	1989–1995	1991–1999	1998–2003	1989–2003	1977–2011	2007–2010	2009–2011	2008–2012	2000–2012
Âge	52 ± 14	40 ± 13	35 (22–53)	31 ± 14	35 ± 11	42 ± 13	38 ± 13	42 (16–67)	48 ± 17	36 ± 12	44 (30–56)	41 (28–54)
Cause ARDS												
Pneumonie	65 %	62 %	26 %	37 %	58 %	53 %	31 %	64 %	58 %	(11H1N1)	71 % [§]	34 %
Autres	35 %	38 %	74 %	63 %	42 %	47 %	69 %	36 %	42 %	–	29 %	66 %
ECMO/UMAC	39 %	0	–	–	0	–	37 %	85 %	34 %	86 %	68 %	–
SOFA	11 ± 4	–	–	–	7 (6–9)	14 ± 3	–	–	12 ± 4	–	12 (10–15)	–
PaO ₂ /FIO ₂	69 ± 25	76 ± 29	57 (45–71)	–	96 ± 51	63 ± 28	55 ± 16	48 (37–60)	77 ± 47	69 (50–105)	53 (43–60)	59 (48–75)
pH	7,24 ± 0,13	7,10 ± 0,10	7,27 (7,18–7,36)	7,32 ± 0,10	7,30 (7,22–7,40)	7,10 ± 0,2	7,31 ± 0,12	7,26 ± 0,15	7,20 ± 0,20	7,2 (7,1–7,3)	7,22 (7,15–7,32)	7,25 (7,15–7,35)
P plateau avant ECMO	30 ± 5	–	40 (35–48)*	39 ± 7*	–	–	44 ± 11*	37 (35–41)	35 ± 6*	30 (27–33)	32 (30–35)	36 (31–43)*
PEEP avant ECMO	12 ± 4	14 ± 9	13 (10–16)	12 ± 3	–	19 ± 3	13 ± 5	–	18 ± 6	17 (15–20)	10 (8–12)	13 (10–16)
LIS	–	3,5 ± 0,6	–	3,4 ± 0,2	3,2 ± 0,4	3,8 ± 0,3	–	–	3,4 ± 0,5	4 (3,5–4)	–	–
VM-ECMO, h	34 (15–89)	36 (17–104)	52 (20–160)	312 ± 216	–	132 ± 168	96 ± 72	–	144 ± 240	< 168	120 (24–264)	57 (19–151)
Thérapie de sauvetage	–	–	–	–	–	–	–	–	–	80 %	94 %	30 %
Dont NO	52 %	–	14 %	–	–	–	–	–	–	14 %	91 %	20 %
Dont DV	56 %	–	–	–	–	–	–	–	–	0	59 %	–
Durée d'ECMO, j	15 ± 13	10 (5–23)	23 ± 20	23 ± 17	12 ± 7	10 (7–15)	–	9 (1–23)	12 ± 9	11 (4–16)	15 (8–30)	7 (4–13)
Hémorragies	2 %	–	30 %	–	7 %	–	–	–	–	–	46 %	–
Saignement cérébral	2 %	0	4 %	–	2 %	–	3 %	9 %	–	–	3 %	–
PAVM	39 %	–	–	–	–	–	–	–	–	–	74 %	–
Infections au site des canules	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	16 %	–
Mortalité	44 (35 %)	33 (37 %)	732 (50 %)	22 (45 %)	28 (45 %)	15 (47 %)	123 (48 %)	36 (29 %)	78 (44 %)	3 (14 %)	50 (36 %)	1017 (43 %)

Les valeurs sont exprimées comme moyenne ± SD, ou médiane (interquartile).

* Pression de crête. [§] 45 % de pneumonies bactériennes et 26 % de pneumonies virales A-H1N1.

inclus, 57 % étaient vivants à leur sortie de l'hôpital après une durée médiane de 170 (105–280) heures d'assistance. Dans cette série, l'ECMO avait été mise en place après une médiane de 57 (19–151) heures de ventilation mécanique, chez des malades pour lesquels la PEP était de 13 (10–16) cmH₂O, le rapport PaO₂/FIO₂ de 59 [48–75] mmHg.

L'expérience spécifique de l'ECMO au cours la pandémie grippale A H₁N₁

Le groupe collaboratif Australie-Nouvelle-Zélande (ANZICS) fut le premier à rapporter son expérience de l'ECMO pour les SDRA réfractaires survenant dans le cadre de la pandémie de grippe A-H1N1 [29] survenue en 2009. Parmi les 68 malades ayant bénéficié de l'implantation du dispositif, seulement 25 % étaient décédés, pour une population de malade présentant des signes d'extrême gravité clinique au moment de la prise en charge initiale (rapport PaO₂/FiO₂ médian à 56 mmHg, malgré une PEP médiane à 18 cmH₂O et un score de Murray médian à 3,8). Peu de temps après, les Britanniques rapportaient le devenir de 80 malades transférés vers l'un des quatre centres référents de ce pays pour la mise en place de l'ECMO [30]. Parmi ces patients, 69 avaient effectivement bénéficié de la mise en place d'une ECMO et la mortalité était de 27,5 %. Une analyse comparant la survie de ces patients à des patients appariés de même sévérité mais n'ayant pas été transférés a montré un net bénéfice en faveur de la stratégie de transfert vers un centre référent pour la mise en œuvre éventuelle d'une ECMO. Une mortalité plus élevée (36 %) a été rapportée dans la série française sur les données collectées par le réseau européen de ventilation artificielle (REVA)-grippe sur deux saisons hivernales pour 123 patients ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse dans 33 centres [31]. En analyse multivariée, les facteurs associés au décès étaient un âge et un taux de lactate plus élevés à l'initiation de l'ECMO et des pressions de plateau supérieures sous ECMO. À la différence de la série britannique, une analyse cas-contrôle appariant cas ECMO et contrôles grâce à un score de pro-pension n'avait pas mis en évidence de différence entre les deux groupes. Il faut cependant souligner les limites de cette analyse, car seulement la moitié des malades ont pu être appariés et les patients non appariés ont eu une mortalité deux fois inférieure en dépit d'une maladie beaucoup plus sévère à la phase initiale. Le groupe italien ECMO-NET [32], l'hôpital Karolinska à Stockholm [33] et trois centres universitaires français expérimentés [27] rapportaient eux aussi de bons résultats de l'ECMO dans cette indication avec respectivement une mortalité de 29 %, 15 % et 17 %. Dans ces séries, les patients ventilés moins de sept jours avant l'ECMO avaient une survie significativement supérieure [27].

Plusieurs autres groupes ont rapporté des résultats plus contrastés. L'expérience japonaise concernait ainsi 14 patients ayant bénéficié d'une ECMO dans 12 centres du pays [34]. La mortalité dans cette série était de 64 % et ces mauvais résultats étaient attribués par les auteurs à l'utilisation de canules de drainage veineux de diamètre insuffisant. De même, l'expérience espagnole [35] avait concerné un collectif de neuf malades ayant bénéficié d'une ECMO dans cinq centres pour une mortalité de 56 %. Enfin, l'étude

monocentrique marseillaise [36] rapportait une mortalité hospitalière de 56 % parmi les neuf malades ayant bénéficié d'une ECMO (six veino-veineuses et trois veino-artérielles).

Pronostic de ces patients

Effet « volume-pronostic » et impact de l'organisation territoriale de l'activité d'ECMO

Les séries d'ECMO pour SDRA publiées suite à la pandémie grippale de 2009–2011 permettent une analyse comparative des résultats obtenus dans différents pays pour une maladie très homogène dans sa présentation et sa sévérité. Ces données suggèrent que de meilleurs résultats ont été obtenus pour les patients traités dans des centres experts regroupant un nombre suffisant de malades et dans des pays où l'activité d'ECMO a été organisée et réglementée, comme au Royaume-Uni [37], en Italie [38] ou en Australie [39].

Par ailleurs, l'analyse de grandes bases de données pédiatriques confirme une relation nette entre le volume de malades traités par centre et le pronostic et suggère que les résultats les meilleurs sont obtenus dans les centres traitant plus de 20 cas par an [40–42]. Ces résultats viennent d'être très récemment confirmés par l'analyse de la base ELSO comportant 10 588 adultes pris en charge dans 290 centres internationaux [43]. Une relation entre le nombre de patients traités par centre et la mortalité était constante tout au long de la période d'étude (1989–2013). À titre d'exemple, les patients recevant une ECMO dans un centre prenant en charge plus de 30 patients ECMO/an avaient un risque de mortalité significativement inférieur à ceux hospitalisés dans un centre prenant en charge moins de six patients ECMO/an (OR ajusté = 0,61 ; IC 95 % : 0,46–0,80).

Ces données plaident donc en faveur d'une organisation de l'activité d'ECMO en réseaux de soins régionaux ou inter-régionaux établis autour d'un centre référent possédant la capacité de projection d'une unité mobile d'ECMO, comme c'est déjà le cas dans certains pays [44–46].

Sélection des patients

Dans une première étude réalisée sur les données du registre ELSO [15], les facteurs associés à un mauvais pronostic étaient un âge plus avancé, un poids plus faible, un plus grand nombre de jours sous ventilation mécanique avant l'ECMO, un pH artériel inférieur à 7,18, une insuffisance rénale, l'utilisation de catécholamines et le fait d'avoir bénéficié d'une ECMO veino-artérielle par rapport à une ECMO-VV. De même, l'âge, la pression artérielle pulmonaire, un score SOFA plus élevés et un nombre plus important de jours de ventilation mécanique avant la mise en place de l'ECMO étaient les facteurs associés à la mortalité dans les études de Beiderlinden *et al.* [20] et Hemmila *et al.* [17]. L'analyse des facteurs de risque avant la mise en place de l'ECMO a récemment permis de créer des modèles prédictifs de survie pour les patients recevant une ECMO-VV pour un SDRA sévère [47]. À titre d'exemple, le score PRESERVE [27] est un score prédictif de mortalité (0 à 14 points) construit à partir des 8 facteurs associés à la mortalité déterminés au

moment de la mise en place de l'ECMO : un âge plus élevé, l'immunodépression, l'absence de décubitus ventral avant la mise en place de l'ECMO, le nombre de jours de ventilation mécanique avant l'ECMO, un score SOFA plus élevé, une pression de plateau élevée et une pression expiratoire positive basse. Ce score a permis d'identifier quatre groupes de malades ayant un pronostic significativement différent, la survie s'établissant à 97 % pour les scores les plus bas mais à seulement 16 % lorsque le score était supérieur ou égal à 7. Le score RESP (*respiratory ECMO survival prediction*), créé à partir d'une cohorte de 2 355 patients, extraite du registre de l'ELSO [28] a identifié 15 facteurs pronostiques majeurs disponibles avant la mise en place de l'ECMO (âge, immunodépression, durée de ventilation mécanique, diagnostic, présence d'une dysfonction neurologique, d'une infection extrapulmonaire, l'utilisation de curares, NO ou d'une perfusion de bicarbonate, un arrêt cardiaque, la PaCO₂ et la pression inspiratoire de crête). Le RESP score et son support numérique (www.respcore.com) offrent aux équipes prenant en charge ces malades un outil décisionnel simple permettant d'estimer la probabilité de succès de la technique au moment de son initiation.

Que ce soit au travers d'études de cohorte plus anciennes ou des modèles de survie récemment développés, les résultats de ces études pronostiques sont concordants pour suggérer que les meilleurs résultats sont obtenus lorsque le recours à l'ECMO est précoce dans l'évolution du SDRA, permettant une ventilation mécanique « ultraprotectrice » et protégeant le poumon de l'aggravation des lésions de dommage alvéolaire diffus par le ventilateur. Inversement le recours à l'ECMO comme technique de sauvetage lorsque toutes les autres thérapies ont échoué semble associé à un pronostic plus péjoratif.

Les complications spécifiques liées à la technique

Les malades sous ECMO-VV vont présenter des durées d'assistance longues, de 5 à 20 jours en moyenne selon les études [3, 7, 15, 20, 24, 27] et les complications liées à la technique sont fréquentes et parfois graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles sont souvent attendues et/ou prévisibles mais parfois surviennent inopinément et nécessitent alors une réponse rapide et appropriée. Les complications les plus fréquentes sont les hémorragies survenant dans 30 à 50 % des cas [3, 7, 15, 20, 24, 27] qui mettent en jeu le pronostic vital dans 5 à 10 % des cas. Les saignements intracrâniens sont rapportés chez 3 à 15 % des malades [7, 15, 20, 24, 27].

Les infections, en particulier les pneumonies acquises sous ventilation mécanique et les infections aux sites d'insertion des canules sont l'autre complication fréquente sous ECMO [48]. Des stratégies de prévention, de dépistage et de diagnostic précoce de ces infections doivent être encouragées dans les services prenant en charge ces patients. Les autres complications sont l'hémolyse intravasculaire liée au circuit (une surveillance quotidienne de l'hémoglobine libre plasmatique est nécessaire), les dysfonctions de l'oxygénateur liées aux dépôts de fibrine et/ou de caillots, une thrombopénie souvent associée à une thrombopathie et parfois

une coagulopathie de consommation pouvant aboutir à une défibrination majeure se compliquant alors d'un syndrome hémorragique. Néanmoins, il est intéressant de noter que dans l'essai EOLIA, les effets adverses liés à l'ECMO ont été peu fréquents, avec même une moindre fréquence d'accidents vasculaires cérébraux dans le bras ECMO [9].

La prévention et la gestion optimisée de ces complications sont des conditions nécessaires à l'obtention de bons résultats et sont certainement parmi les facteurs associés aux meilleurs résultats observés dans les centres experts prenant en charge un nombre important de malades.

Le pronostic à long terme

L'évaluation du pronostic à long terme après ECMO pour SDRA a été conduite dans un petit nombre de séries. Le groupe du Karolinska à Stockholm avait évalué le devenir à long terme de 21 survivants ayant eu un SDRA traité par une ECMO [49]. Dans cette série, la majorité des patients présentaient des lésions résiduelles scanographiques évocatrices de fibrose mais d'extension relativement limitée. Bien que les explorations fonctionnelles respiratoires fussent dans les limites de la normale, les patients rapportaient une altération de la qualité de vie évaluée par le questionnaire respiratoire de Saint-Georges. Cependant ces symptômes étaient moins importants en moyenne que ceux rapportés dans d'autres séries de SDRA traités de manière conventionnelle. Plus récemment, Luyt *et al.* [50] ont évalué un an après la survenue d'un SDRA lié à la grippe A (H1N1) le devenir de 12 malades ayant bénéficié d'une ECMO et de 25 autres malades traités conventionnellement. Dans cette cohorte, une dyspnée d'effort était rapportée respectivement par 50 % et 40 % des patients et 83 % et 64 % avaient retrouvé une activité professionnelle. Les scanners thoraciques ne montraient que des séquelles mineures. Par ailleurs, la qualité de vie évaluée par le score SF-36 était inférieure à celle d'une population témoin mais non différente entre les deux groupes. Des symptômes anxieux et dépressifs étaient rapportés par 28 % à 56 % des malades et plus de 40 % étaient à risque de développer un syndrome de stress post-traumatique. De même, les patients du bras ECMO de l'essai CESAR [7] présentaient six mois après la randomisation des scores de qualité de vie comparables ou même meilleurs que ceux rapportés dans d'autres études évaluant des patients avec SDRA ayant été traité de manière conventionnelle [51, 52]. Ces résultats étaient plus contrastés dans une petite série australienne [26] qui évaluait le pronostic fonctionnel de 15 des 18 survivants ayant bénéficié d'une ECMO pour SDRA réfractaire. Les scores de qualité de vie étaient inférieurs à ceux de la population contrôle, tout particulièrement dans les domaines physiques et de vitalité. Il est intéressant de souligner que seulement 26 % des survivants avaient retrouvé leur travail d'avant la maladie au terme du suivi. La série la plus large publiée à ce jour est rapportée par Schmidt *et al.* [27]. Dans cette série, il y avait 84 survivants à six mois, dont 67 (80 %) avaient pu être évalués. Une dyspnée d'effort était rapportée par 36 % des survivants et 30 % prenaient encore des traitements à visée pulmonaire. La qualité de vie mettait en évidence des résultats inférieurs à ceux d'une population contrôle surtout dans les domaines

concernant l'activité physique. Des symptômes anxieux, dépressifs ou de stress post-traumatique étaient rapportés respectivement par 34 %, 25 % et 16 % des malades.

Spécificité de prise en charge de l'ECMO dans cette indication

Ventilation sous ECMO

La ventilation mécanique est responsable de lésions spécifiques dites « associées à la ventilation » (VILI). Les objectifs de la ventilation sous ECMO sont donc de : 1) prévenir le phénomène de « surdistension alvéolaire » en limitant le « *strain* » alvéolaire qui correspond schématiquement à la quantité de poumon normalement aéré qui reçoit le volume courant ; 2) limiter les lésions d'ouverture-fermeture alvéolaire définies par la quantité de tissu pulmonaire collabé qui va se rouvrir lors de l'inspiration puis se refermer en fin d'expiration [53–55] ; 3) limiter les atelectasies de réabsorption induites par une haute fraction inspiratoire d'oxygène (FiO₂) administré dans des zones à faible rapport ventilation-perfusion [56].

À ce jour, très peu d'études ont évalué l'impact pronostique des réglages du ventilateur sous ECMO. Le registre français REVA mis en place lors de la pandémie grippale A (H1N1) avait pour la première fois suggéré qu'une pression de plateau élevée à J1 sous ECMO était un facteur indépendant associé à la mortalité [31]. Plus récemment, Schmidt *et al.* ont rapporté les détails des réglages de la ventilation mécanique avant canulation puis quotidiennement sous ECMO dans trois centres (Melbourne, Sydney et Paris) [57]. Parmi les 168 patients (41 ± 14 ans ; PaO₂/FiO₂ 67 ± 19 mmHg) souffrant d'un SDRA traité par ECMO et dont les durées médianes d'ECMO et de séjour en réanimation étaient respectivement de 10 (6–18) et 28 (16–42) jours, la mortalité en réanimation a été de 29 %. En analyse multivariée, l'application de hauts niveaux de PEP durant les trois premiers jours était indépendamment associée à un taux de mortalité plus faible (odds ratio (OR) = 0,75, intervalle de confiance (IC) 95 % [0,64–0,88] ; p = 0,0006). Une méta-analyse sur données individuelles réunissant 545 patients ayant un SDRA sévère sous ECMO-VV identifiait la pression motrice comme étant le seul facteur ventilatoire sous ECMO qui était indépendamment associé à la mortalité hospitalière [HR ajusté = 1,06 (IC 95 % : 1,03–1,10)] [58]. Ces données préliminaires issues de séries rétrospectives doivent maintenant être confirmées par des études prospectives réalisées sur de plus importantes cohortes de malades

En pratique, l'utilisation d'un volume courant ≤ 4 mL/kg est actuellement recommandée permettant une « mise au repos » des poumons par une ventilation dite « ultraprotectrice ». Ce concept de ventilation ultraprotectrice a été principalement étudié chez l'animal [59]. Une réduction du volume courant de 12 à 6 puis à 3 mL/kg en appliquant une PEP identique à 10 cmH₂O dans un modèle de SDRA chez le rat permettait de diminuer l'œdème et les lésions pulmonaires et d'améliorer ainsi la protection de l'épithélium alvéolaire [59]. De même, une régression logistique *a posteriori* des données de l'ARDS Network montrait qu'un volume courant et une pression de plateau en deçà de 6 mL/kg et

de 30 cmH₂O étaient associés à une meilleure survie [60]. Néanmoins, ces données n'ont pas été confirmées dans l'essai randomisé récent conduit par Bein *et al.* [61]. Cette étude, comparant une stratégie associant une ventilation ultraprotectrice (3 mL/kg de poids idéal théorique) avec un épurateur de CO₂ à une stratégie de ventilation protectrice conventionnelle (6 mL/kg), n'objectait pas de différence en termes de mortalité ou de nombre de jours sans ventilation à J60. Cependant il est important de noter que les patients les plus hypoxémiques (PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg) dans le bras interventionnel avaient un nombre de jours sans ventilation à J60 supérieur au bras contrôle. Une ventilation ultraprotectrice qui vise à réduire drastiquement le volume courant doit s'accompagner d'une réduction de la pression de plateau. Comme suggérée récemment [57], le rôle de la PEP sous ECMO semble être majeur. En effet, une réduction drastique du volume courant peut entraîner des atelectasies et des modifications sévères des rapports ventilation/perfusion qui peuvent être prévenues par l'augmentation de la PEP. Le niveau de PEP optimale sous ECMO est actuellement inconnu et doit probablement varier en fonction de la compliance thoracique du patient. Une individualisation du niveau de PEP par des outils de monitoring tel que la tomographie d'impédance thoracique pourrait s'inscrire dans ce cadre [62]. Le réglage de la PEP doit également être monitoré régulièrement par échographie cardiaque afin de prévenir la défaillance hémodynamique induite par la dysfonction ventriculaire droite [63].

Pour limiter la toxicité pulmonaire de l'oxygène, la FiO₂ du ventilateur sera réduite au plus bas pour garder une saturation artérielle > 85 %. Le réglage de la fréquence respiratoire est plus débattu, certains auteurs ayant suggéré qu'une fréquence respiratoire élevée pourrait augmenter les lésions de stress induites par la ventilation mécanique. En conséquence, les avis d'experts sur ce sujet sont controversés avec des fréquences respiratoires recommandées de 4 à 30 cycles/minute. Dans notre expérience, la fréquence respiratoire sous ECMO est réglée de façon à maintenir le pH et la PaCO₂ dans des valeurs normales.

Enfin, à l'heure actuelle, le choix du mode ventilatoire au cours de l'ECMO semble être guidé par les habitudes et les moyens disponibles dans chaque centre. La majorité des centres utilise, à la phase initiale de la prise en charge du SDRA sous ECMO, des modes de ventilation contrôlée en pression ou volume [64, 65]. Ainsi, bien qu'aucune étude randomisée n'ait comparé différentes stratégies ventilatoires sous ECMO à ce jour, il semble raisonnable de recommander une ventilation « ultraprotectrice ». Cette stratégie devra associer une réduction du volume courant (≤ 4 mL/kg de poids prédit) et de la pression de plateau (24 cmH₂O) en maintenant de hauts niveaux de PEP (> 10 cmH₂O) pour éviter le dérecrutement pulmonaire (Tableau 85.1).

Sevrage de l'ECMO-VV

La durée d'ECMO pour le traitement d'un SDRA est souvent longue et le sevrage demande de la patience. À titre d'exemple, dans la série française de 140 patients ayant reçu une ECMO pour un SDRA sévère, la durée médiane d'ECMO chez les survivants était de 15 (8–30) jours et 25 %

de ces patients avaient reçu une ECMO pendant plus d'un mois [27]. En pratique, il est recommandé de sevrer l'ECMO quand le patient peut être ventilé avec un volume courant de 6 mL/kg de poids prédit par la taille en maintenant la pression de plateau < 30 cmH₂O et avec une FiO₂ < 50 %. Le test de sevrage est très simple. Il consiste à arrêter le débit de gaz de la membrane en maintenant le débit d'ECMO pour éviter le risque de thrombose du circuit. Si l'hématose reste adéquate en maintenant le balayage coupé pendant plus de 12 heures, la machine et les canules peuvent être retirées.

Conclusion

En conclusion, L'ECMO veineveineuse est maintenant une option thérapeutique à considérer systématiquement pour les patients présentant un SDRA sévère. Le récent essai multicentrique EOLIA suggère que la probabilité d'une réduction de mortalité avec la mise en place d'une ECMO précoce est très élevée [9]. EOLIA a aussi montré que la technique est sûre et associée à un nombre de complications bien moindre qu'il y a une quinzaine d'années. Le bénéfice de la technique apparaît maximal lorsque l'implantation est réalisée très précocement dans l'évolution de la maladie. EOLIA suggère également que l'ECMO-VV précoce pourrait diminuer la mortalité et la morbidité associée aux formes les plus sévères de SDRA, la mortalité de 35 % observée dans cette étude étant comparable à celles rapportées dans des populations de SDRA beaucoup moins graves. La recherche clinique dans le domaine doit maintenant permettre d'optimiser la prise en charge ventilatoire et générale dès l'ECMO-VV initiée.

Références

- [1] Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute posttraumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972; 286(12) : 629-34.
- [2] Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2012; 365(20) : 1905-14.
- [3] Combes A, Brechot N, Luyt CE, et al. What is the niche for extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2012; 18(5) : 527-32.
- [4] Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Clinical review : Extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2011; 15(6) : 243.
- [5] MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure : life support in the new era. *Intensive Care Med* 2012; 38(2) : 210-20.
- [6] Schmidt M, Hodgson C, Combes A. Extracorporeal gas exchange for acute respiratory failure in adult patients : a systematic review. *Crit Care* 2015; 19(1) : 806.
- [7] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9698) : 1351-63.
- [8] Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009; 302(17) : 1888-95.
- [9] Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378 : 1965-75.
- [10] Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011; 365(20) : 1905-14.
- [11] Rich PB, Awad SS, Crotti S, et al. A prospective comparison of atriofemoral and femoro-atrial flow in adult venovenous extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116(4) : 628-32.
- [12] Broman M, Frenckner B, Bjallmark A, et al. Recirculation during veno-venous extra-corporeal membrane oxygenation--a simulation study. *Int J Artif Organs* 2015; 38(1) : 23-30.
- [13] Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med* 2013.
- [14] Kolobow T, Zapol W, Pierce JE, et al. Partial extracorporeal gas exchange in alert newborn lambs with a membrane artificial lung perfused via an A-V shunt for periods up to 96 hours. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968; 14 : 328-34.
- [15] Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure : a multicenter database. *Intensive Care Med* 2009; 35(12) : 2105-14.
- [16] Bartlett RH. Extracorporeal life support in the management of severe respiratory failure. *Clin Chest Med* 2000; 21(3) : 555-61.
- [17] Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004; 240(4) : 595-605. discussion 605-7.
- [18] Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 1997; 23(8) : 819-35.
- [19] Mols G, Loop T, Geiger K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation : a ten-year experience. *Am J Surg* 2000; 180(2) : 144-54.
- [20] Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, et al. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome : role of extracorporeal gas exchange. *Intensive Care Med* 2006; 32(10) : 1627-31.
- [21] Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979; 242(20) : 2193-6.
- [22] Richard C. Assistance extracorporelle au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (chez l'adulte et l'enfant, à l'exclusion du nouveau-né). Conférence de consensus organisée par la Société de réanimation de langue française. *Réanimation* 2013; 22 : S548-66.
- [23] Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Jüni P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc bayesian analysis of a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320 : 2251-9.
- [24] Lindskov C, Jensen RH, Sprogø P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with severe acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57(3) : 303-11.
- [25] Schmid C, Philipp A, Hilker M, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(1) : 9-15.
- [26] Hodgson CL, Hayes K, Everard T, et al. Long-term quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxaemia. *Crit Care* 2012; 16(5) : R202.
- [27] Schmidt M, Zogheib E, Roze H, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of longterm outcomes after ECMO for severe ARDS. *Intensive Care Med* 2013. in Press.
- [28] Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, et al. Predicting Survival after ECMO for Severe Acute Respiratory Failure : the Respiratory ECMO Survival Prediction (RESP)-Score. *Am J Respir Crit Care Med* 2014.
- [29] The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009; 302(17) : 1888-95.

- [30] Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *JAMA* 2011; 306(15) : 1659–68.
- [31] Pham T, Combes A, Roze H, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A (H1N1)-induced Acute Respiratory Distress Syndrome : A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(3) : 276–85.
- [32] Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic : preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med* 2011; 37(9) : 1447–57.
- [33] Holzgraebe B, Broome M, Kalzen H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. *Minerva Anestesiologica* 2010; 76(12) : 1043–51.
- [34] Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth* 2012; 26(5) : 650–7.
- [35] Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, et al. Extracorporeal lung support in patients with severe respiratory failure secondary to the 2010–2011 winter seasonal outbreak of influenza A (H1N1) in Spain. *Med Intensiva* 2012; 36(3) : 193–9.
- [36] Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome : a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med* 2010; 36(11) : 1899–905.
- [37] NHS NICE GUIDANCE. last accessed March 14th, <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG391/>; 2014.
- [38] ECMOnet. last accessed March 14th, <http://www.ecmonet.org/>; 2014.
- [39] NSW Critical Care Tertiary Referral Networks and Transfer of Care (ADULTS), last accessed March 14th, http://www0.health.nsw.gov.au/policies/pd/2010/pdf/PD2010_021.pdf; 2014.
- [40] Freeman C, Bennett T, Hubbard A, et al. Pediatric and Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation ; Does Center Volume Impact Mortality? *Crit Care Med* 2012; 40(12) : 1–328.
- [41] Jen HC, Shew SB. Hospital readmissions and survival after nonneonatal pediatric ECMO. *Pediatrics* 2010; 125(6) : 1217–23.
- [42] Karamlou T, Vafaeezadeh M, Parrish AM, et al. Increased extracorporeal membrane oxygenation center case volume is associated with improved extracorporeal membrane oxygenation survival among pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(2) : 470–5.
- [43] Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, et al. Association of Hospital-Level Volume of Extracorporeal Membrane Oxygenation Cases and Mortality — Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2015.
- [44] Beurtheret S, Mordant P, Paoletti X, et al. Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions : a pilot study (the cardiac-RESCUE program). *Eur Heart J* 2013; 34(2) : 112–20.
- [45] Forrest P, Ratchford J, Burns B, et al. Retrieval of critically ill adults using extracorporeal membrane oxygenation : an Australian experience. *Intensive Care Med* 2011; 37(5) : 824–30.
- [46] Linden V, Palmer K, Reinhard J, et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med* 2000; 26(11) : 1630–7.
- [47] Schmidt M, Combes A, Pilcher D. What's new with survival prediction models in acute respiratory failure patients requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2014; 40(8) : 1155–8.
- [48] Schmidt M, Brechot N, Hariri S, et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis* 2012; 55(12) : 1633–41.
- [49] Linden VB, Lidegran MK, Frisen G, et al. ECMO in ARDS : a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53(4) : 489–95.
- [50] Luyt CE, Combes A, Becquemin MH, et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A (H1N1)-associated severe acute respiratory distress syndrome. *Chest* 2012.
- [51] Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(8) : 683–93.
- [52] Schelling G, Stoll C, Haller M, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26(4) : 651–9.
- [53] Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(6) : 578–86.
- [54] Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs : a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28(5) : 596–608.
- [55] Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, et al. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5) : 1327–34.
- [56] Aboab J, Jonson B, Kouatchet A, et al. Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2006; 32(12) : 1979–86.
- [57] Schmidt M, Stewart C, Bailey M, et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome : a retrospective international multicenter study*. *Crit Care Med* 2015; 43(3) : 654–64.
- [58] Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LC, Bein T, Brochard L, Beutel G, et al. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome : a pooled individual patient data analysis : Mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med* 2016; 42 : 1672–84.
- [59] Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD, et al. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2) : 242–9.
- [60] Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when (plateau) pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10) : 1241–5.
- [61] Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO2 removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS : the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 2013; 39(5) : 847–56.
- [62] Franchineau G, Bréchet N, Lebreton G, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet J-L, et al. Bedside contribution of electrical impedance tomography to setting positive end-expiratory pressure for extracorporeal membrane oxygenation-treated patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196 : 447–57.
- [63] *ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support and Patient Specific Supplements to the ELSO General Guidelines*. Ann Arbor, MI, www.elseo.med.umich.edu; April 2009.
- [64] Kredel M, Bierbaum D, Lotz C, et al. Ventilation during extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2014; 18(3) : 442.
- [65] Marhong JD, Telesnicki T, Munshi L, et al. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. An international survey. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(6) : 956–61.