52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Conférences d'Actualisation
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Assistances cardio-respiratoires percutanées

D. Longrois[1,2], J.-P. Depoix[1], L. Lepage[2], S. Lasocki[1], P. Montravers[1]

[1]*Département d'Anesthésie-Réanimation et* [2]*Service de Chirurgie Cardiaque, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18*

*Correspondance : dan.longrois@bch.aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- Les dispositifs d'assistance cardio-respiratoire extracorporels (extracorporeal life support system ou ECLS des anglo-saxons) sont des versions simplifiées des systèmes de circulation extracorporelle développés et améliorés pour la chirurgie cardiaque. Ils sont utilisés depuis plus de 30 ans en chirurgie cardiaque avec canulations thoraciques. La mise en place de plus en plus fréquente des ECLS en percutané (en fémoro-fémoral) a permis leur utilisation pour d'autres domaines de la réanimation.
- Les indications de l'ECLS peuvent être classées en : (i) respiratoires (suppléance d'une défaillance pulmonaire) avec très souvent une canulation veino-veineuse et (ii) cardio-respiratoire pour toutes les autres indications (suppléance cardio-circulatoire et respiratoire) avec une canulation veino-artérielle.
- Les problèmes techniques liés à l'utilisation de l'ECLS sont nombreux et concernent : (i) les sites et les stratégies de canulation lors de l'initiation de l'ECLS ; (ii) les interactions hémodynamiques entre circulation native et l'ECLS ; (iii) les stratégies d'oxygénation (poumon natif versus oxygénateur de l'ECLS ; (iv) l'anticoagulation ; (v) le sevrage de l'ECLS.
- Le monitorage spécifiquement lié à l'utilisation de l'ECLS possède peu de particularités : (i) l'utilisation privilégiée du cathétérisme radial droit pour estimer l'oxygénation cérébrale lorsque la canulation artérielle est faite au niveau de l'artère fémorale ; (ii) le monitorage plus fréquent et plus sophistiqué de l'anticoagulation ; (iii) la mesure des pressions transmembranaires et des performances de l'oxygénateur.
- Des objectifs thérapeutiques pendant l'entretien de l'ECLS ont été proposés sans études méthologiquement solides et sont peu différents des objectifs des patients de réanimation.
- De nombreuses complications, pas forcément spécifiquement liées à l'ECLS, sont rapportées et concernent : (i) les complications hémorragiques et thromboemboliques ; (ii) les complications neurologiques (accidents ischémiques et hémorragiques) ; (iii) des complications mécaniques liées aux ECLS.

- Les coûts directs liés à l'utilisation de l'ECLS (dispositifs et circuits) sont relativement modestes mais les coûts indirects peuvent être importants.
- Les problèmes organisationnels, de formation initiale et continue des médecins et des paramédicaux qui prennent en charge les patients bénéficiant d'un ECLS sont encore peu abordés dans la littérature mais représentent le principal défi si les ECLS vont être de plus en plus utilisés, surtout chez les patients en arrêt cardiaque.

DEFINITIONS

Les dispositifs d'assistance cardio-respiratoire extracorporels (extracorporeal life support system ou ECLS des anglo-saxons) sont des versions simplifiées des systèmes de circulation extracorporelle (CEC) développés et améliorés pour la chirurgie cardiaque depuis les années 1950 ; (le terme « extracorporeal membrane oxygenation » ou ECMO devrait être abandonné, car tous les oxygénateurs modernes utilisés en CEC ou en ECLS sont à membrane). Les ECLS sont utilisés depuis plus de 30 ans en chirurgie cardiaque mais le site de canulation était intrathoracique (oreillette droite ou veines caves/ aorte) ; ceci limitait cette technique aux réanimations de chirurgie cardiaque adulte et pédiatrique. L'engouement actuel pour l'ECLS vient de l'utilisation en percutané (fémoro-fémorale veino-veineuse ou veino-artérielle ; d'autres sites de canulation veineuse, comme la veine jugulaire interne, sont utilisés). L'abord percutané a permis la diffusion de l'ECLS à d'autres réanimations.

PRINCIPALES INDICATIONS DE L'ECLS

Il est possible de classer les indications d'ECLS en deux grandes catégories.

La première catégorie concerne les indications respiratoires « pures » où l'ECLS est utilisé pour suppléer la défaillance de l'échangeur pulmonaire. L'exemple type est le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA). En dehors d'une défaillance cardiaque associée, les assistances respiratoires sont réalisées avec des canulations veino-veineuses, en principe fémoro-fémorale mais avec une deuxième canule d'admission dans un nombre non négligeable de cas [1]. Des systèmes d'oxygénation sans pompe (pumpless ECLS) ont été développés [2] afin de suppléer une défaillance pulmonaire isolée dans le SDRA. Ces systèmes sans pompe nécessitent une canulation artério-veineuse (la pression artérielle fémorale est la pression d'amont de la membrane). La condition permettant l'utilisation d'une canulation veino-veineuse ou d'un ECLS sans pompe dans le cadre du SDRA est une fonction cardio-vasculaire intacte ou peu altérée.

La seconde catégorie concerne tous les états où il existe une défaillance cardio-circulatoire sans ou avec défaillance pulmonaire associée. Tous les états de choc (cardiogénique, septique, anaphylactique, hémorragique) entraînant d'emblée ou secondairement une défaillance cardiaque ont été traités par ECLS. Une indication particulière est représentée par l'arrêt cardiorespiratoire (ACR) réfractaire où l'ECLS est inséré sous massage cardiaque externe. Dans toutes les indications cardio-circulatoires de l'ECLS, la canulation est veino-artérielle.

ASPECTS TECHNIQUES DE L'ECLS

Les composantes de l'ECLS sont : (i) les canules veineuse(s) et artérielle ; (ii) le circuit ; (iii) la pompe ; (iv) l'oxygénateur ; (v) l'échangeur thermique ; (vi) les différents instruments de monitorage de l'ECLS ; (vii) la console de contrôle. Chronologiquement, l'utilisation de l'ECLS comporte l'initiation, la période d'assistance et la période de sevrage.

INITIATION DE L'ECLS

Le défi à cette phase est le choix d'une stratégie de canulation : intrathoracique ou périphérique et dans ce deuxième cas veino-veineuse versus veino-artérielle. La canulation intrathoracique peut être utilisée d'emblée après chirurgie cardiaque ou lorsqu'il existe des problèmes d'abord des artères fémorales, comme une artériopathie périphérique sévère. En théorie la canulation périphérique pourrait être faite par technique percutanée stricte (Seldinger) facilitée par la possibilité de palper les pouls fémoraux et l'échographie. En pratique, a fortiori chez les patients sous massage cardiaque externe, la canulation périphérique est chirurgicale (artériotomie et veinotomie). Pour les patients ayant bénéficié d'un ECLS pour la prise en charge d'un ACR, la possibilité de canuler avec une technique périphérique était associée à une meilleure survie [3] par rapport à la canulation centrale (thoracique), mais il est impossible d'établir une relation de causalité à cette association statistique.

La canulation veineuse fémorale est réalisée avec une canule 24 F positionnée à la jonction entre veine cave inférieure et l'oreillette droite. La vérification échographique de la position de la canule est réalisée en général rapidement (voir plus loin) au moment de l'initiation de l'ECLS ou au décours immédiat. L'artère fémorale est abordée avec une canule 18 F dont l'extrémité est dans l'artère iliaque ou dans l'aorte distale. Un shunt de revascularisation de l'artère fémorale devrait toujours mis en place afin d'éviter l'ischémie du membre inférieur à cause de la canulation artérielle [4]. Il est possible ultérieurement de revoir les stratégies de canulation, avec mise en place d'une deuxième canule veineuse dans le territoire cave supérieur (veine jugulaire interne) ou de procéder à une canulation centrale (thoracique).

Après leur mise en place, les canules qui ont été purgées avec le sang du patient sont reliées au circuit de l'ECLS, un circuit hépariné préalablement amorcé avec une solution non sanguine (souvent du sérum physiologique) contenant de l'héparine non fractionnée (HNF) à une concentration de 2 UI/ ml. L'anticoagulation du patient (souvent, de manière empirique, 100 UI /kg d'HNF en bolus) est réalisée avant l'insertion des canules. Le débit des pompes centrifuges n'est pas pulsatile et varie avec la précharge (volémie) et la post-charge et, à un moindre degré, avec la vitesse de rotation de la pompe qui donne l'énergie au système. Le débit obtenu est, dans les meilleurs cas, de 4-5 L/min [(1)] ; en pratique courante, pour les ECLS implantés pour ACR, le débit est plutôt de 3 L/ min juste après l'implantation de l'ECLS et à la 24e heure [3]. Les oxygénateurs utilisés sont en polyméthylpentene. L'échangeur thermique permet le contrôle de la température ; le monitorage du débit de la pompe et de la saturation sur la ligne veineuse est utilisé en routine.

Plusieurs commentaires sont nécessaires pour la période d'initiation de l'ECLS.

Lorsque le processus physiopathologique qui nécessite la mise en place de l'ECLS est bien compris (par exemple un bas débit après chirurgie cardiaque dont le mécanisme est bien documenté) il n'est pas nécessaire d'avoir une démarche diagnostique supplémentaire. En revanche, lorsque l'ECLS est initié dans les suites d'un ACR dont le mécanisme n'est pas connu, il est indispensable d'initier, dès la stabilisation de la situation hémodynamique (rétablissement d'une pression de perfusion cérébrale), la démarche diagnostique étiologique. Elle est destinée à trouver et corriger la cause et éventuellement prévenir la récidive de l'ACR. Elle est orientée par les antécédents du patient, par son âge et par les examens complémentaires. Dans les plus grandes séries publiées [5], les causes d'ACR qui ont bénéficié d'un ECLS étaient : les syndromes coronariens aigus (50 % des patients), la période postopératoire de chirurgie cardiaque (17 %), les cardiomyopathies (16 %), les myocardites (9 %), les cardiopathies obstructives type embolie pulmonaire (6 %). Les intoxications médicamenteuses sévères sont une autre cause de dysfonction cardiovasculaire grave qui doit être évoquée en l'absence d'autres causes d'ACR [6].

La démarche diagnostique étiologique débute par l'échocardiographie transthoracique (ETT) ou transœsophagienne (ETO) qui doit être réalisée dans les plus brefs délais. L'ETO permet de vérifier la position de la canule veineuse et d'éliminer (si elles n'étaient pas préalablement documentées) les situations incompatibles avec l'ECLS comme une insuffisance aortique massive. Elle permet également d'orienter la démarche diagnostique étiologique (recherche d'une cardiomyopathie, d'anomalies de la cinétique segmentaire orientant vers une coronaropathie, d'une embolie pulmonaire). Après la stabilisation initiale, le transport du patient avec ECLS vers une salle de coronarographie ou vers le scanner est un défi organisationnel.

STRATEGIES DE MONITORAGE

Toute stratégie de monitorage doit tenir compte des thérapeutiques associées à l'ECLS (Tableau 1). Les objectifs du monitorage hémodynamiques sont : (i) d'évaluer le bon fonctionnement de l'ECLS ; (ii) d'évaluer les performances cardio-circulatoires du patient et leurs interactions avec l'ECLS. La pression artérielle invasive (radiale droite, dès que possible) et le cathéter veineux central (dans le territoire cave supérieur pour y mesurer la saturation du sang veineux) dans sont indispensables. Le monitorage spécifique de l'ECLS comprend : le débit de la pompe et de la saturation en oxygène sur la ligne veineuse (SvO_2 ECLS), les gaz du sang en amont et en aval de l'oxygénateur ainsi que les pressions transmembranaires afin de détecter un dysfonctionnement de l'oxygénateur.

Tableau 1. Moyens thérapeutiques habituellement associés à l'ECLS

Ventilation mécanique	
	Mode pression/ mode volume
	Limitation de la pression d'insufflation (pic < 35-40 cmH_2O; plateau < 30 cmH_2O)
	Valeur optimale de PEEP déterminée par la valeur de SvO_2
	Titration de la FiO_2 afin d'obtenir une SaO_2 > 90 % et une SvO_2 > 70 %
	I: E ratio inversé en cas de syndrome de détresse respiratoire associé
Traitements cardio-vasculaires	
	Vasoconstricteurs pour tenter de maintenir les pressions de perfusion cérébrale, coronarienne et rénale > 60 mmHg

Inotropes (catécholamines, inhibiteurs de phosphodiestérase, levosimendan)
Antiarythmiques
Monoxyde d'azote inhalé (NOi) afin de diminuer la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs < 40 mmHg) en cas de dysfonction (dilatation) ventriculaire droite.

Sédation, analgésie et curarisation (avec les moniteurs potentiellement intéressants pour monitorer la composante hypnotique par l'analyse de l'électroencéphalogramme et le monitorage de la curarisation). L'objectif est d'assurer l'analgésie, le confort du patient et de diminuer la consommation en oxygène.

Hémo(dia)filtration pour maintenir le patient à son poids sec et corriger les anomalies métaboliques (acidose, dysélectrolytémies).

L'hypothermie thérapeutique doit être discutée pour les patients qui ont bénéficié d'un ECLS après un arrêt cardiorespiratoire; l'hyperthermie réactionnelle lors de la levée de l'hypothermie peut être plus facilement évitée par l'utilisation de l'ECLS.

La nutrition entérale ou parentérale peut être évoquée lorsque l'état de choc a été corrigé par l'ECLS.

Les faibles doses de corticostéroïdes peuvent être discutées (hémisuccinate d'hydrocortisone 200 mg/j).

Transfusion de produits sanguins labiles pour corriger l'anémie ou les anomalies de l'hémostase.

Lorsqu'un débit cardiaque natif est présent (courbe de pression artérielle pulsatile), le cathéter artériel pulmonaire pourrait être utile pour la gestion de la post-charge ventriculaire droite et la mesure du débit cardiaque ainsi que pour la mesure de la SvO_2 native, surtout en phase de sevrage de l'ECLS. Le monitorage métabolique pluriquotidien (gaz du sang, PaO_2, $PaCO_2$, glycémie, natrémie, autres électrolytes, bilan rénal, hépatique) est indispensable. La mesure quotidienne de l'hémoglobine plasmatique permet de détecter une hémolyse témoignant d'un possible dysfonctionnement de l'ECLS. La mesure horaire de la diurèse, quotidienne du poids, la recherche de complications infectieuses ne sont pas différentes de ce qui est fait pour les autres patients de réanimation. Le monitorage de la température (vésicale, oesophagienne) est indispensable pour la gestion de l'hypothermie thérapeutique chez les patients qui ont un ECLS après un ACR. La mesure de la pression intravésicale (PIV) pour diagnostiquer un syndrome du compartiment intra-abdominal est probablement souhaitable (voir plus loin). Le monitorage de fonction cérébrale (électroencéphalogramme à la recherche de souffrance cérébrale dont témoignerait un aspect d'épilepsie [7]) pourrait participer à atténuer les conséquences du syndrome post ACR [8]. La spectrométrie en proche infrarouge (SPIR) cérébrale a été peu investiguée dans cette indication [9]. Le monitorage de la microcirculation périphérique par SPIR mériterait d'être étudié, surtout pour détecter précocement une ischémie de membre inférieur en aval du site de canulation artérielle [4]. En l'absence d'un tel monitorage, les signes cliniques d'hypoperfusion en aval de la canule artérielle (température, temps de recoloration) font partie de la surveillance en routine de ces patients. Le monitorage de l'hémostase est essentiel (voir plus loin).

L'évaluation échogradiographique est quotidienne pour évaluer une éventuelle récupération de la fonction systolique, détecter un épanchement péricardique, une thrombose intracardiaque ou pour gérer le sevrage.

COMMENT FAUT-IL INITIER ET GÉRER L'ANTICOAGULATION DE L'ECLS ?

La gestion de l'anticoagulation et des complications attendues (thromboemboliques et hémorragiques) est un des domaines les plus difficiles de l'ECLS. Pour résumer une littérature relativement abondante, mais pas très utile pour la pratique clinique, il faut énumérer les connaissances disponibles et leurs limites.

1. Les principes de l'anticoagulation des ECLS ont été dérivés des connaissances (imparfaites) accumulées dans le domaine des CEC de courte durée (< 3 h) pratiquées en chirurgie cardiaque. L'apparition des circuits héparinés pour les CEC conventionnelles a permis de diminuer les doses cumulatives d'HNF utilisées sans aggraver davantage les anomalies de la coagulation induites par la CEC [10] ni le saignement [11].
2. Le monitorage le plus répandu des ECLS est le temps de coagulation activé (Activated Coagulation Time ou ACT) qui a de nombreuses limites pour les CEC conventionnelles [12, 13] et qui est probablement inadapté pour la majorité des ECLS dont la durée est de plusieurs jours. Ceci est lié en partie au fait que les doses/ concentrations d'HNF utilisées pour l'ECLS sont plus faibles que celles recommandées pour les CEC conventionnelles. Des techniques d'ACT capables de mesurer de manière fiable les effets de plus faibles concentrations d'héparine (low range ACT) sont utilisées depuis peu et pourraient être utiles pour le monitorage de l'anticoagulation des ECLS [14, 15]. De surcroît, les valeurs « normales » et les valeurs après HNF d'ACT dépendent des appareils et des techniques utilisés et ne sont pas interchangeables [16]. Très peu d'études sur l'anticoagulation des ECLS et son monitorage fournissent des informations sur ce sujet.
3. Les deux principes exposés plus haut expliquent les pratiques actuelles qui sont : (i) la présence d'HNF (2 UI/ml) dans le volume d'amorçage des ECLS ; (ii) l'injection dans la circulation du patient, avant la canulation, d'un bolus d'HNF qui est en général entre 50 et 100 U/ kg de poids ; (iii) l'administration par la suite d'HNF dont les doses sont adaptées aux valeurs d'ACT avec comme objectifs des valeurs entre 160-200 secondes (sans précisions sur le dispositif de monitorage de l'ACT) ; exprimé en concentrations d'HNF ceci serait l'équivalent de 0,3 U anti-Xa/ml. Le seul mérite des deux grands « préceptes » : HNF et ACT dans la gestion de l'anticoagulation des ECLS est la facilité avec laquelle ils sont retenus par les non-initiés. Ces pratiques sont probablement adaptées à un faible nombre de patients qui bénéficient d'un ECLS de courte durée sans complications. Néanmoins, la façon la plus simple d'apprécier les limites de ces connaissances et des pratiques médicales actuelles dans ce domaine est d'analyser les complications thromboemboliques et hémorragiques publiées des ECLS.

Le type et l'incidence des complications thromboemboliques chez des patients qui ont un ECLS sont peu décrits. La présence d'un accident vasculaire cérébral (AVC) est souvent considérée comme secondaire à une complication thromboembolique mais des AVC hémorragiques sont souvent mis en évidence. De manière plus fréquente, les cliniciens surveillent l'apparition des caillots dans le corps de pompe et monitorent les pressions transmembranaires dont l'augmentation est évocatrice de présence de thrombi [17]. Il existe également la possibilité de thrombose intracardiaque, en particulier en cas de valves mécaniques et d'absence d'éjection ventriculaire qui diminue la vidange du sang des cavités cardiaques.

Les complications hémorragiques sont mieux décrites. Il est facilement compréhensible que lorsque la pathologie qui précède la mise en place de l'ECLS a perturbé l'hémostase (par exemple la chirurgie cardiaque), le risque de saignement soit

plus important. Ceci a été mis en évidence par Doll et al. [17] qui, dans une série de 219 patients ayant bénéficié d'un ECLS pour bas débit cardiaque réfractaire après chirurgie cardiaque, ont montré que 62 % des patients avaient nécessité une réexploration chirurgicale pour saignement excessif. Les 219 patients avaient eu des besoins transfusionnels homologues de 24 ± 21 unités [17]. Ces complications hémorragiques étaient observées pour un protocole d'anticoagulation similaire à celui exposé plus haut avec de surcroît une supplémentation en plasma frais congelé (PFC), plaquettes (pour atteindre une numération plaquettaire > 150 G/L) et antithrombine. Il faut souligner le fait que dans la série de Doll et al. [17], une complication neurologique était observée chez 34 patients (16 %), dont 11 une hémorragie cérébrale, 10 un AVC ischémique et 13 un œdème cérébral.

D'autres catégories de patients pour lesquels des troubles de l'hémostase avant l'implantation de l'ECLS ont été rapportés sont : (i) les patients en ACR avec « low flow » prolongé (acidose, hypothermie, coagulation intravasculaire disséminée, hémodilution, défaut de synthèse par bas débit cardiaque et insuffisance hépatocellulaire) ; (ii) les patients où l'ECLS est implanté après une chirurgie longue (par exemple la transplantation pulmonaire compliquée [18]). À l'opposé, des patients pour lesquels l'ECLS est implanté de manière quasi-programmée (par exemple les patients ayant un SDRA sévère) devraient avoir moins d'anomalies de l'hémostase et devraient, en théorie, avoir moins de complications hémorragiques. Dans la série la plus récente de 68 patients qui ont développé un SDRA sévère (pandémie grippale) et qui ont bénéficié d'un ECLS [1], les complications hémorragiques ont concerné néanmoins 37 (54 %) patients. Les saignements les plus fréquents concernaient les sites de canulation (22 %), l'appareil digestif (10 %), l'appareil uro-génital (9%) et le cerveau (9% soit 6 patients). Analysés dans leur ensemble ces résultats suggèrent que : (i) beaucoup de patients ont probablement des anomalies sévères de l'hémostase avant l'initiation de l'ECLS ; (ii) l'ECLS induit par lui-même des anomalies de l'hémostase ; (iii) un protocole d'anticoagulation et un monitorage simplistes, comme décrits plus haut, sont très probablement inadaptés.

Un protocole d'anticoagulation devrait répondre aux questions suivantes :

- quand débuter l'anticoagulation en tenant compte de la clinique (saignement persistant) et des anomalies biologiques observées avant l'implantation de l'ECLS ?
- quels médicaments utiliser (en plus de l'HNF) ?
- quelles doses ? ; (iv) comment surveiller le risque thromboembolique ?
- comment surveiller le risque hémorragique ?
- comment ajuster le protocole d'anticoagulation lorsqu'une complication hémorragique (ou thromboembolique) survient ?
- comment gérer l'anticoagulation lorsque la procédure de sevrage est initiée ? ;
- comment gérer l'anticoagulation après le sevrage de l'ECLS ?

Aucun protocole décrit dans la littérature n'aborde toutes ces questions.

MONITORAGE DE L'ANTICOAGULATION DES ECLS

Le monitorage par ACT, mis au point pour les CEC conventionnelles [19], a de nombreuses limites dans ce même contexte. Bien que réalisé sur sang total, ce test est totalement inadapté aux exigences d'un ECLS de longue durée compte tenu du cahier de charges décrit plus haut. Il est probablement utile d'adopter la stratégie suivante : mesure au moins quotidienne, même en l'absence de complications thromboemboliques ou hémorragiques du temps de prothrombine (TP), du temps de céphaline avec activateur (TCA), de l'héparinémie (anti-Xa), du fibrinogène, de la numération plaquettaire, des facteurs d'hémostase, de l'antithrombine. L'objectif de cette démarche est de détecter le plus rapidement possible la survenue d'une discordance entre TCA et héparinémie (évocatrice d'une diminution de la concentration d'antithrombine), d'une hémodilution, d'une coagulation intravasculaire disséminée ou d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH). La survenue d'une TIH complique la gestion de l'anticoagulation des ECLS. Compte tenu des durées d'assistance par ECLS, les patients sous ECLS sont à risque élevé de TIH [20, 21].

Les tests d'hémostase de routine, réalisés pour la plupart sur la fraction plasmatique du sang, n'explorent pas la fibrinolyse, les fonctions plaquettaires et ne peuvent pas détecter un profil procoagulant. Un test global comme le thromboélastogramme (TEG), obtenu par thromboélastographie (TEG5000®) ou thromboélastométrie (ROTEM®), pourrait offrir un complément d'exploration intéressant. Le TEG est réalisé sur le sang total du patient tel qu'il est (même en acidose et hypothermie [22]) alors que les tests habituels d'hémostase, réalisés au laboratoire, nécessitent que le sang soit d'abord centrifugé, réchauffé à 37 °C et tamponné (ce qui masque l'effet de l'acidose). Enfin, le TEG fournit des informations concernant les fonctions plaquettaires, d'éventuelles anomalies de la fibrinolyse et permet de monitorer l'effet des médicaments de l'hémostase. Les études concernant l'utilisation du TEG pour le monitorage et/ou la prise en charge des ECMO sont encore peu nombreuses [23, 24, 25, 26]. Elles mettent en évidence la grande variabilité des profils TEG chez les patients bénéficiant d'un ECLS ; ces profils allaient de l'hypocoagulabilité majeure par coagulation intravasculaire disséminée à l'hypercoagulabilité.

Pour résumer, les connaissances actuelles concernant les anomalies de l'hémostase qui précèdent ou sont associées aux ECLS sont très parcellaires et des études d'abord descriptives puis interventionnelles sont nécessaires. Une approche à la fois analytique plus détaillée (tests d'hémostase habituels) et une description par le TEG seront certainement utiles.

OBJECTIFS THERAPEUTIQUES APRES L'IMPLANTATION DE L'ECLS

Deux cas de figure sont à envisager. Le premier, relativement fréquent, est celui où l'ECLS ne fournit pas le niveau d'assistance circulatoire souhaité. Ce tableau clinique n'a pas été clairement décrit dans la littérature, mais il associe hypotension artérielle, persistance de signes cliniques d'hypoperfusion, acidose métabolique, nécessité d'expansion volémique répétée, débit bas de l'ECLS et/ou impossibilité d'augmenter le débit en modifiant le nombre de tours/minutes. Une démarche rapide et systématique doit être initiée pour trouver les causes de débit inadapté d'ECLS. Des pièges grossiers sont en général rapidement mis en évidence par l'ETO (tamponnade, insuffisance aortique, dilatation ventriculaire gauche).

Le retour veineux insuffisant nécessitant la mise en place d'une deuxième canule veineuse est plus difficile à identifier, mais en général il s'agit d'une oreillette droite qui reste

dilatée, une pression veineuse centrale élevée, une SvO_2 ECLS basse et un débit de pompe insuffisant. Une deuxième canule veineuse était nécessaire chez 50 % des cas d'une récente série de patients qui ont bénéficié de l'ECLS dans le contexte de la pandémie grippale mais les critères qui permettaient de prendre la décision de mise en place d'une deuxième canule veineuse n'étaient pas décrits [1]. D'autres causes de débit insuffisant d'ECLS sont plus difficiles à mettre en évidence. Une augmentation de la pression intra-abdominale, probablement secondaire à l'expansion volémique massive [27], rendue nécessaire par les troubles de la perméabilité capillaire est peu décrite dans la littérature sur l'ECLS. Elle a été rapportée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque aiguë [28] et définie par une valeur de pression intravésicale (PIV) > 8 mmHg ; une PIV > 12 mmHg caractérise l'hypertension intra-abdominale. L'augmentation de la pression intra-abdominale était associée à une altération de la fonction rénale, probablement par augmentation de la pression veineuse rénale et diminution du gradient de filtration glomérulaire [28]. Sa détection par la mesure précoce et répétée de la PIV et probablement souhaitable, mais il n'existe pas de données sur ce sujet chez les patients ayant un ECLS.

Le deuxième cas de figure est celui où l'ECLS fonctionne correctement (pression artérielle moyenne > 70 mmHg, SvO_2 > 70 %) ; dans ce cas, c'est l'interface entre la circulation native et l'ECLS qui doit être gérée. Les objectifs thérapeutiques décrits dans le Tableau 2 servent seulement de cadre de réflexion. Ils sont en partie comparables à ceux habituellement utilisés chez les patients en état de choc cardiogénique. Ils sont rendus plus difficiles par des questions sur le maintien ou non d'une activité « pompe » native. Les auteurs de ce texte préfèrent le maintien d'une activité « pompe » native, avec des doses modérées de catécholamines et un débit d'ECLS submaximal, avec comme objectif principal le maintien d'un flux intraventriculaire pour tenter de diminuer le risque de complications thromboemboliques. La présence constante d'une réaction inflammatoire secondaire à l'ECLS [29] avec ses conséquences attendues sur la dysfonction endothéliale et l'augmentation de la perméabilité capillaire [30] pourrait être un argument pour l'utilisation de faibles doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Le maintien d'un poids le plus proche du « poids sec » [31] du patient par l'hémofiltration permettrait d'éviter les œdèmes tissulaires et l'apparition/aggravation d'une hypertension intra-abdominale. Les stratégies d'analgésie/ sédation/ ventilation n'ont pas de particularités par rapport aux autres patients de réanimation hormis : (i) la nécessité de curarisation en cas d'hypothermie pour éviter le frisson ; (ii) le fait que la pharmacocinétique de nombreux médicaments (hypnotiques, morphiniques, antibiotiques, diurétiques) est modifiée par l'ECLS chez les enfants et chez les adultes [32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40]. Ceci nécessite une adaptation des posologies des médicaments guidée soit par la mesure des effets pharmacodynamiques (lorsque ceci est faisable) soit par le dosage de la concentration plasmatique des médicaments. La fonction oxygénation/ épuration de CO_2 de l'ECLS facilite la ventilation protectrice.

Tableau 2. Objectifs thérapeutiques pendant l'ECLS.

- Pression artérielle systolique > 90 mmHg (ou pression artérielle moyenne > 60-80 mmHg)
- Index cardiaque > 2,2 l/min/m^2
- Transport en oxygène > 500 ml/min/m^2
- Extraction en oxygène entre 20 et 30 %
- Hémoglobine >10 g/dl,
- ACT entre 160 - 200 s
- Pression intravésicale basse (< 8 mmHg)
- Ventilation protectrice (FiO_2 0,3–0,5, fréquence respiratoire de 6–10/min, volume courant entre 6-8 ml/kg de poids idéal théorique.
- Contrôle glycémique

COMPLICATIONS DE L'ECLS

Elles sont nombreuses et peuvent concerner quasiment tous les patients qui bénéficient d'un ECLS. Les défaillances d'organes sont probablement secondaires autant à la pathologie initiale (un ACR par exemple) qu'à l'ECLS seul, sauf si elles s'installent secondairement, par débit insuffisant de l'ECLS. Les définitions des différentes complications ont été en partie standardisées (registre ELSO ou Extracorporeal Life Support Organization) [3] et sont présentées dans le Tableau 3. Selon les résultats du registre ELSO portant sur 295 patients (dont 27 % ont survécu jusqu'à la sortie de l'hôpital) ayant bénéficié d'un ECLS pour la réanimation de l'ACR, les complications présentées dans le Tableau 3 n'étaient pas beaucoup plus fréquentes chez les patients décédés par rapport aux patients survivants (3) ; la nécessité d'épuration extrarénale pendant l'implantation de l'ECLS était un facteur indépendant de surmortalité (odds ratio à 2,4) [3]. Les patients décédés avaient un pH plus bas et plus de dysfonction hépatique mesurée par l'hyperbilirubinémie mais l'acidose métabolique pendant l'ECLS n'était pas un facteur indépendant de décès [3]. Les complications neurologiques (dont la mort encéphalique) étaient plus fréquentes chez les patients décédés (30 %) versus les survivants (10 %). La durée de l'ECLS (en médiane de 67 heures) ne modifiait pas la survie.

Tableau 3. Définitions des différents types de complications, d'après [3].

Types de complications	Détails
Liées à l'ECLS	Défaillances mécaniques du circuit; thrombose / caillots dans le circuit; embolies gazeuses; saignement au site de canulation; saignement considéré comme d'origine chirurgicale
Complications neurologiques	Convulsions (cliniques ou électroencéphalographiques) ; AVC ischémique ou hémorragique avec documentation par imagerie cérébrale ; mort encéphalique.
Complications cardiaques	Troubles du rythme nécessitant un traitement ; tamponnade ; arrêt cardiaque sous ECLS.
Complications respiratoires	Pneumothorax nécessitant un traitement ou hémorragie intrapulmonaire
Complications infectieuses	Uniquement sur examens microbiologiques positifs
Complications métaboliques	Acidose métabolique (pH < 7,2), hypoglycémie (< 0,4 g/l), hyperglycémie (> 2,4 g/l)
Complications digestives	Hémorragie digestive nécessitant traitement ; hyperbilirubinémie > 15 mg/dl
Complications rénales	Créatininémie > 30 mg/l ou épuration extrarénale

La gestion des complications hémorragiques extériorisées est un véritable défi lorsque le débit de saignement est important (par exemple supérieur à 1 litre/heure). Elles sont relativement moins fréquentes pour les ECLS mis en place après ACR par rapport aux ECLS implantés après chirurgie majeure (cardiaque, transplantation pulmonaire). Dans le registre ELSO pour ACR, les complications hémorragiques étaient néanmoins les complications les plus fréquentes (environ 50 % des patients tous sites confondus) [3]. Les syndromes hémorragiques des ECLS sont difficiles à traiter car les causes de saignement sont souvent intriquées (médicales et chirurgicales) ; les causes des coagulopathies sont difficiles à mettre en évidence avec les tests d'hémostase habituels qui ne sont pas sensibles à l'acidose métabolique et à l'hypothermie [41] souvent rencontrées initialement chez les patients qui ont eu un ACR. Les auteurs, sur la base de leur expérience personnelle et par analogie avec les syndromes hémorragiques décrits en polytraumatologie [42, 43], lorsqu'un saignement extériorisé important est présent chez un patient sous ECLS, adoptent une stratégie transfusionnelle caractérisée par :

- débit de compensation en produits sanguins labiles > débit des pertes extériorisées ;
- une unité de PFC pour une unité de CGR (concentré globulaires rouges) ;
- objectifs thérapeutiques : TP > 60 %, fibrinogène > 1,5 g/L ; plaquettes > 100 G/L ;
- héparinémie nulle (antagonisation de l'héparine circulante par protamine) ;
- antifibrinolytiques (acide tranexamique) ;
- facteur VIIa par paliers de 40 µg/kg après correction du TP, fibrinogène et plaquettes [44] et de l'hypothermie; le facteur VIIa est utilisé en dernier ressort compte tenu du risque thrombotique associé.

SEVRAGE DE L'ECLS

Le sevrage de l'ECLS est également une étape difficile. La mise en place de l'ECLS est fondée sur l'hypothèse soit d'une possibilité de récupération de la fonction cardio-circulatoire soit sur celle de la transition vers des thérapeutiques plus « définitives » comme un cœur artificiel ou la transplantation. Le sevrage devrait être évoqué après un délai qui dépend du contexte clinique qui a précédé l'implantation de l'ECLS, après stabilisation des fonctions vitales. Les mesures thérapeutiques instituées après la mise en place de l'ECLS (revascularisation myocardique, levée d'un obstacle comme une embolie pulmonaire massive) doivent être prises en compte lorsque le sevrage de l'ECLS est évoqué. Le moment du sevrage est une décision de compromis entre : (i) la récupération de la fonction myocardique native ; lorsque cette récupération est partielle, il faut faire un pari sur l'utilisation des moyens pharmacologiques (inotropes, médicaments vasoactifs) pour optimiser les performances cardio-vasculaires après le retrait de l'ECLS ; (ii) le souhait de ne pas prolonger inutilement le fonctionnement de l'ECLS pour ne pas augmenter le risque de complications (dont les plus redoutées sont les complications cérébrales à type d'AVC ischémique ou hémorragique). La démarche de sevrage est présentée dans le Tableau 4.

Tableau 4. Sevrage de l'ECLS chez les patients ayant principalement une dysfonction cardio-circulatoire.

- Evaluation échocardiographique quotidienne pour étudier la récupération éventuelle de la fonction systolique (implique la diminution du débit de l'ECLS)
- Hémodynamique stable sous ECLS
  - dopamine ou dobutamine < 10 µg/kg/min
  - pression veineuse centrale < 12 mmHg
  - présence d'une activité ventriculaire gauche native avec fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40 %
  - absence de dilatation ventriculaire droite
- Si les critères sus-cités sont présents:
  - diminution du débit de l'ECLS par paliers de 0,5 l/min toutes les 10 minutes
  - en cas d'altération hémodynamique (diminution de la pression artérielle, dilatation ventriculaire gauche ou droite, diminution de la SvO_2 native, augmentation de la pression veineuse centrale, le processus de sevrage devrait être interrompu.
- Si après 5-7 jours d'ECLS le processus de sevrage n'est pas possible, l'optimisation hémodynamique (inotropes, NO inhalé, volémie, hémoglobine) est considérée comme obtenue, les causes de dysfonction persistante devraient être recherchées et une autre technique d'assistance cardio-circulatoire devrait être discutée.

De nombreuses questions n'ont pas encore de réponses pratiques : (i) faut-il augmenter le niveau de support cardio-vasoactif pharmacologique pour accélérer le sevrage ? ; ceci peut être une option en cas de complications infectieuses ou thromboemboliques de l'ECLS ; la démarche d'optimisation hémodynamiques fait appel aux catécholamines, au NO inhalé et à la transfusion de globules rouges homologues ; (ii) comment faut-il gérer l'anticoagulation en sachant que beaucoup d'auteurs recommandent une attention particulière (augmentation du niveau d'anticoagulation ?) lorsque le débit de l'ECLS est diminué en vue du sevrage. Les modalités pratiques de cette « attention particulière » autour de l'anticoagulation pendant le sevrage ne sont pas décrites. Les auteurs de cet article préfèrent garder une anticoagulation efficace pendant la phase de sevrage et antagoniser l'héparine par la protamine après la décanulation.

COUT DES ECLS

Cet élément a été très peu abordé dans la littérature. La politique de remboursement dépend aux États-Unis des établissements/ organismes de remboursement [45]. En France, l'achat des dispositifs d'ECLS n'est pas soumis à une autorisation ministérielle, contrairement aux consoles de CEC conventionnelle pour la chirurgie cardiaque. Le coût relativement modeste (moins de 40 000 Euros HT) pour une console d'ECLS et des circuits n'est pas un frein pour l'utilisation répandue de l'ECLS. Ce sont les « coûts d'aval » liés à la réanimation et aux complications (dont les produits sanguins) qui sont probablement à prendre en considération.

PERSPECTIVES

L'ECLS semble avoir été adopté comme une partie intégrante de la prise en charge des nombreuses pathologies qui mettent en jeu le pronostic vital pour un nombre croissant de patients. Cette adoption a été faite sans études cliniques prospectives démontrant le bénéfice de ces dispositifs. Les deux « moteurs » de cette augmentation, en France et à l'étranger, ont été la pandémie grippale et les ACR intra- et extrahospitaliers. Les résultats récents qui montrent une amélioration de la survie des patients après ACR extrahospitalier grâce à

l'optimisation de la réanimation laissent présager un rôle important de l'ECLS dans ce contexte. La possibilité d'utiliser l'ECLS chez les patients décédés après un ACR afin de préserver la fonction de certains organes (reins en France, foie, poumons dans d'autres pays) en vue d'un prélèvement et d'une transplantation laisse également présager une augmentation du nombre d'ECLS non thérapeutiques.

Les problèmes techniques et médicaux (par exemple la gestion de l'anticoagulation), bien que complexes, seront néanmoins parmi les plus faciles à régler. Les problèmes organisationnels, dont ceux de la formation initiale et continue des professionnels médicaux et paramédicaux, sont un défi plus difficile à relever, car l'ECLS nécessite des ressources humaines et matérielles importantes. Les difficultés démographiques des perfusionnistes, dont l'activité est pour l'instant presque exclusivement réservée aux CEC de chirurgie cardiaque, laissent présager un manque majeur de compétences dans le domaine de l'ECLS [46]. Pour la prise en charge efficace de l'ACR, ces ressources devraient être disponibles en permanence et rapidement. Sans régulation de la part des pouvoirs publics et du corps médical, il existe un risque qu'il soit « interdit de mourir » après un ACR sans avoir bénéficié d'un ECLS. Cette attitude serait coûteuse. À l'opposé, sans une diffusion homogène de l'offre de d'ECLS sur le territoire national pour la prise en charge de l'ACR, des inégalités d'accès aux soins risquent d'apparaître.

Références

(1) Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. JAMA 2009; 302:1888-95.

(2) Bein T, Zimmermann M, Hergeth K, Ramming M, Rupprecht L, Schlitt HJ, et al. Pumpless extracorporeal removal of carbon dioxide combined with ventilation using low tidal volume and high positive end-expiratory pressure in a patient with severe acute respiratory distress syndrome. Anaesthesia 2009; 64:195-8.

(3) Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, Laussen PC, Rycus PT, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. Ann Thorac Surg 2009; 87:778-85.

(4) Schachner T, Bonaros N, Bonatti J, Kolbitsch C. Near infrared spectroscopy for controlling the quality of distal leg perfusion in remote access cardiopulmonary bypass. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34:1253-4.

(5) Chen YS, Yu HY, Huang SC, Lin JW, Chi NH, Wang CH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support can extend the duration of cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med 2008; 36:2529-35.

(6) Baud FJ, Megarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: Aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. Crit Care 2007; 11:207.

(7) Young GB. Clinical practice. Neurologic prognosis after cardiac arrest. N Engl J Med 2009; 361:605-11.

(8) Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. Circulation 2008; 118:2452-83.

(9) Tyree K, Tyree M, DiGeronimo R. Correlation of brain tissue oxygen tension with cerebral near-infrared spectroscopy and mixed venous oxygen saturation during extracorporeal membrane oxygenation. Perfusion 2009; 24:325-31.

(10) Kumano H, Suehiro S, Hattori K, Shibata T, Sasaki Y, Hosono M, et al. Coagulofibrinolysis during heparin-coated cardiopulmonary bypass with reduced heparinization. Ann Thorac Surg 1999; 68:1252-6.

(11) Suehiro S, Shibata T, Sasaki Y, Hattori K, Kumano H, Hosono M, et al. Use of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuit with low-dose heparin reduces postoperative bleeding. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1999; 5:225-9.

(12) Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, Goodnough LT, Santoro SA, Spitznagel E, et al. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108:1076-82.

(13) Gravlee GP, Case LD, Angert KC, Rogers AT, Miller GS. Variability of the activated coagulation time [see comments]. Anesth Analg 1988; 67:469-72.

(14) Racioppi L, Quinart A, Biais M, Nouette-Gaulain K, Revel P, Sztark F. Validation of a bedside activated clotting time test (Hemochron Jr II Signature) with low dose heparin therapy. Anaesthesia 2009; 64:430-4.

(15) Herbst D, Najm HK, Jha KN. Long-term extracorporeal circulation management: the role of low- and high-range heparin ACT tests. J Extra Corpor Technol 2008; 40:271-4.

(16) Patteril M, Stafford-Smith M, Toffaletti JG, Bute BP, Milano CA, Welsby IJ. Changing systems for measuring activated clotting times: Impact on the clinical

practice of heparin anticoagulation during cardiac surgery. Clin Chim Acta 2005; 356:218-24.

(17) Doll N, Kiaii B, Borger M, Bucerius J, Kramer K, Schmitt DV, et al. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. Ann Thorac Surg 2004; 77:151-7.

(18) Meyers BF, Sundt TM, III, Henry S, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, et al. Selective use of extracorporeal membrane oxygenation is warranted after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120:20-6.

(19) Bachmann F, McKenna R, Cole ER, Najafi H. The hemostatic mechanism after open-heart surgery. I. Studies on plasma coagulation factors and fibrinolysis in 512 patients after extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70:76-85.

(20) Mejak B, Giacomuzzi C, Heller E, You X, Ungerleider R, Shen I, et al. Argatroban usage for anticoagulation for ECMO on a post-cardiac patient with heparin-induced thrombocytopenia. J Extra Corpor Technol 2004; 36:178-81.

(21) Webb DP, Warhoover MT, Eagle SS, Greelish JP, Zhao DX, Byrne JG. Argatroban in short-term percutaneous ventricular assist subsequent to heparin-induced thrombocytopenia. J Extra Corpor Technol 2008; 40:130-4.

(22) Martini WZ, Cortez DS, Dubick MA, Park MS, Holcomb JB. Thrombelastography is better than PT, aPTT, and activated clotting time in detecting clinically relevant clotting abnormalities after hypothermia, hemorrhagic shock and resuscitation in pigs. J Trauma 2008; 65:535-43.

(23) Oliver WC. Anticoagulation and coagulation management for ECMO. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2009; 13:154-75.

(24) Chen A, Teruya J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications. Clin Lab Med 2009; 29:391-407.

(25) Drews T, Stiller B, Hubler M, Weng Y, Berger F, Hetzer R. Coagulation management in pediatric mechanical circulatory support. ASAIO J 2007; 53:640-5.

(26) Stammers AH, Fristoe LW, Christensen K, Deptula J, Sydzyik RT, Zavadil D, et al. Coagulopathic-induced membrane dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation: a case report. Perfusion 1997; 12:143-9.

(27) Daugherty EL, Hongyan L, Taichman D, Hansen-Flaschen J, Fuchs BD. Abdominal compartment syndrome is common in medical intensive care unit patients receiving large-volume resuscitation. J Intensive Care Med 2007; 22:2949.

(28) Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? J Am Coll Cardiol 2008; 51:300-6.

(29) Janatova J. Activation and control of complement, inflammation, and infection associated with the use of biomedical polymers. ASAIO J 2000; 46:S53-S62.

(30) Landis RC. Protease activated receptors: clinical relevance to hemostasis and inflammation. Hematol Oncol Clin North Am 2007; 21:103-13.

(31) Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. Ann Surg 2004; 240:595-605.

(32) Rayyan M, Allegaert K. Pharmacotherapy during neonatal extracorporeal membrane oxygenation: toward an evidence-based approach. Crit Care 2007; 11:107.

(33) Mulla H, Lawson G, von Anrep C, Burke MD, Upton DU, Firmin RK et al. In vitro evaluation of sedative drug losses during extracorporeal membrane oxygenation. Perfusion 2000; 15:21-6.

(34) Peters JW, Anderson BJ, Simons SH, Uges DR, Tibboel D. Morphine pharmacokinetics during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in neonates. Intensive Care Med 2005; 31:257-63.

(35) Buck ML. Vancomycin pharmacokinetics in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation. Pharmacotherapy 1998; 18:1082-6.

(36) Spriet I, Annaert P, Meersseman P, Hermans G, Meersseman W, Verbesselt R, et al. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. J Antimicrob Chemother 2009; 63:767-70.

(37) Dagan O, Klein J, Gruenwald C, Bohn D, Barker G, Koren G. Preliminary studies of the effects of extracorporeal membrane oxygenator on the disposition of common pediatric drugs. Ther Drug Monit 1993; 15:263-6.

(38) Moller JC, Gilman JT, Kearns GL, Sussmane JB, Raszynski A, Wolfsdorf J et al. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on tobramycin pharmacokinetics in sheep. Crit Care Med 1992; 20:1454-8.

(39) Elliott ES, Buck ML. Phenobarbital dosing and pharmacokinetics in a neonate receiving extracorporeal membrane oxygenation. Ann Pharmacother 1999; 33:419-22.

(40) Buck ML. Pharmacokinetic changes during extracorporeal membrane oxygenation: implications for drug therapy of neonates. Clin Pharmacokinet 2003; 42:403-17.

(41) Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK, Modlin IM, McMillen MA. Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. Am J Surg 1990; 160:515-8.

(42) Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR et al. Fresh Frozen Plasma Should be Given Earlier to Patients Requiring Massive Transfusion. J Trauma 2007; 62:112-9.

(43) Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. J Trauma 2006; 60(6 Suppl):S51-S58.

(44) Harrison TD, Laskosky J, Jazaeri O, Pasquale MD, Cipolle M. "Low-dose" recombinant activated factor VII results in less blood and blood product use in traumatic hemorrhage. J Trauma 2005; 59:150-4.

(45) Schuerer DJ, Kolovos NS, Boyd KV, Coopersmith CM. Extracorporeal membrane oxygenation: current clinical practice, coding, and reimbursement. Chest 2008; 134:179-84.

(46) Charrière JM, Darrieutort H, de Riberolles C, Alexandre F, Lehot JJ, Longrois D. Enquête française sur la prise en charge de la circulation extracorporelle et la formation des perfusionnistes en 2008. Ann Fr Anesth Réanim 2010; 29:361-7.