



Mémoire pour le DESC de Réanimation
médicale
Toulouse 23.09.2015



Outcomes of patients supported by VA-ECMO for refractory cardiogenic shock and cardiac arrest: predictive factors of 3-months survival.

A single center 2 years' experience.

Dr C.Delmas

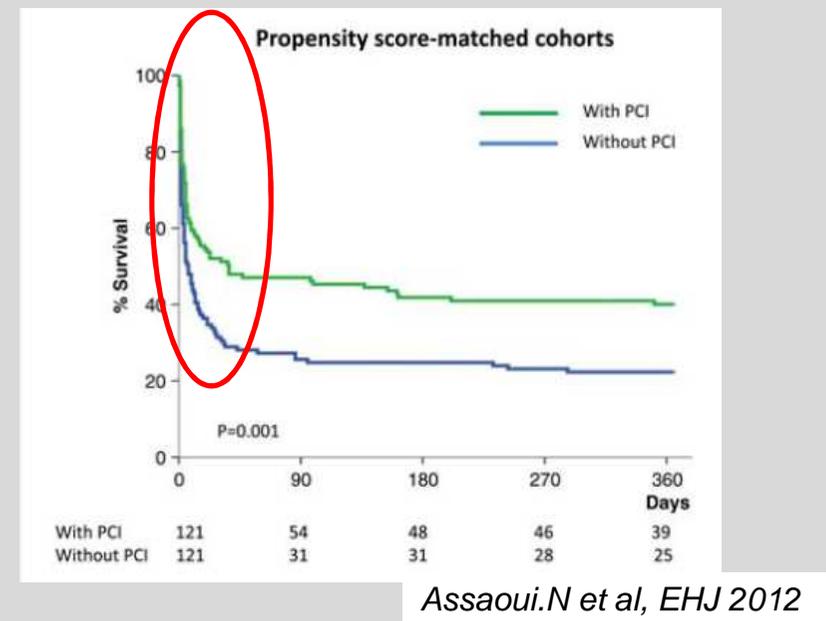
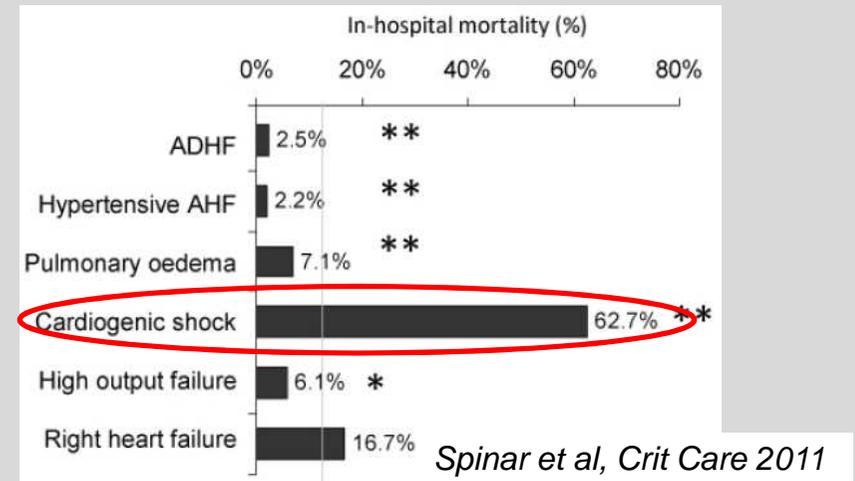
USIC / Réanimation Polyvalente; CHU Toulouse

Directeurs de mémoire : Dr Jean-Marie CONIL et Dr Stein SILVA

Introduction: 2 pathologies au pronostic catastrophique

Choc cardiogénique (CC)

- **Fréquent:**
 - 5-8% des SCA ST+, 1-2% des SCA NST
 - 60 à 70000 cas/an Europe
- Cause **ischémique** la plus fréquente
- **Grave:**
 - 1^{ère} cause de décès si SCA
 - > 50% de décès
- **Décès précoces:** 1^{ères} 48h+++



Arrêt Cardio-respiratoire (AC)

- **Fréquent:**

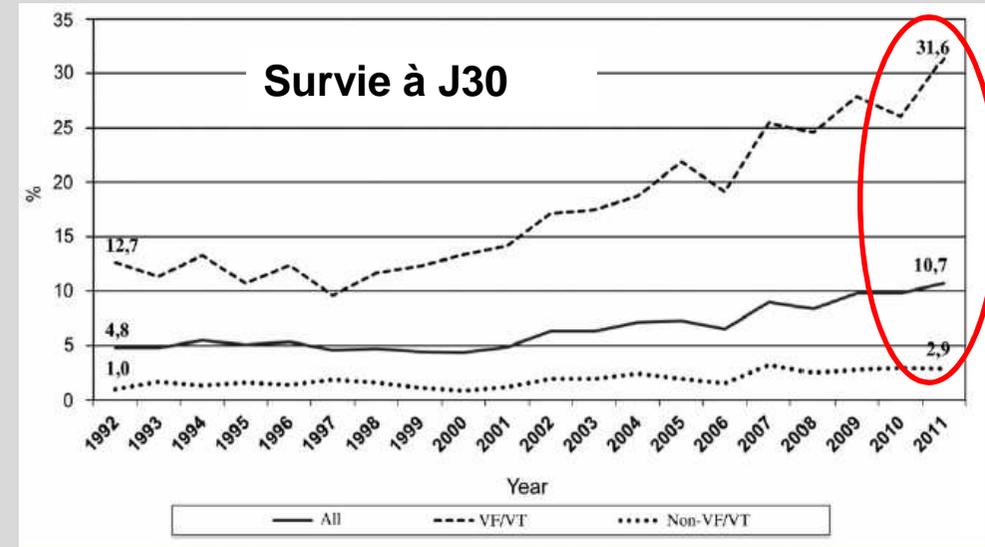
- > 135 millions de décès cardiovasculaires/ an dans le monde
- OHCA 275000 traités/an en Europe

- **70% cause cardiaque**

- **Grave:**

- Survie hospitalière 2 – 14%
- Survie à 1 an 2 – 12%

- **Décès initiaux +++**

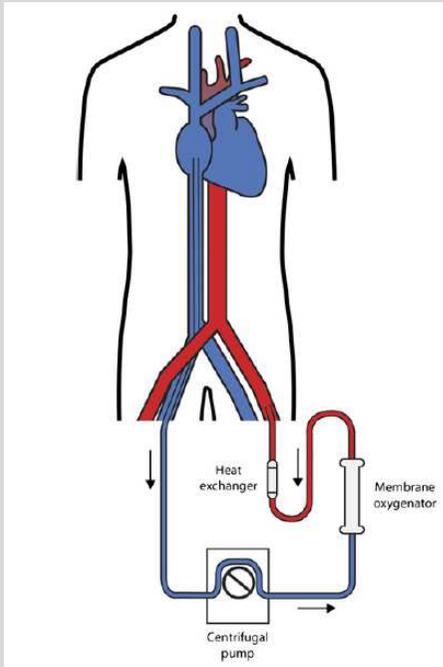


Stroemsoe.A et al, Eur Heart J 2014

	2007	2008	2009	2010	2011	P value for trend
Overall, no.	3,304	3,561	3,784	3,956	3,769	
30 day survival, %	10.8	10.9	11.7	12.6	13.6	<.001
1 year survival, %	9.4	9.3	9.9	10.8	11.8	<.001

Wong.MKY et al, Circulation 2014

L'ECMO Veino-artérielle (ECMO-VA): une solution?



- Technique **temporaire** d'**assistance circulatoire** partielle ou complète et/ou de l'échangeur **pulmonaire**
- Suppléance externe d'**urgence** et de **courte durée**
- **Seule assistance** permettant également d'**oxygéner** et **décarboxyler** le sang
- **Peut assurer un débit** > 4,5L/min

Indications consensuelles:

- **Choc cardiogénique réfractaire**
(ischémique, intoxication, myocardite, post cardiectomie,...)
- **Arrêt cardiaque réfractaire**

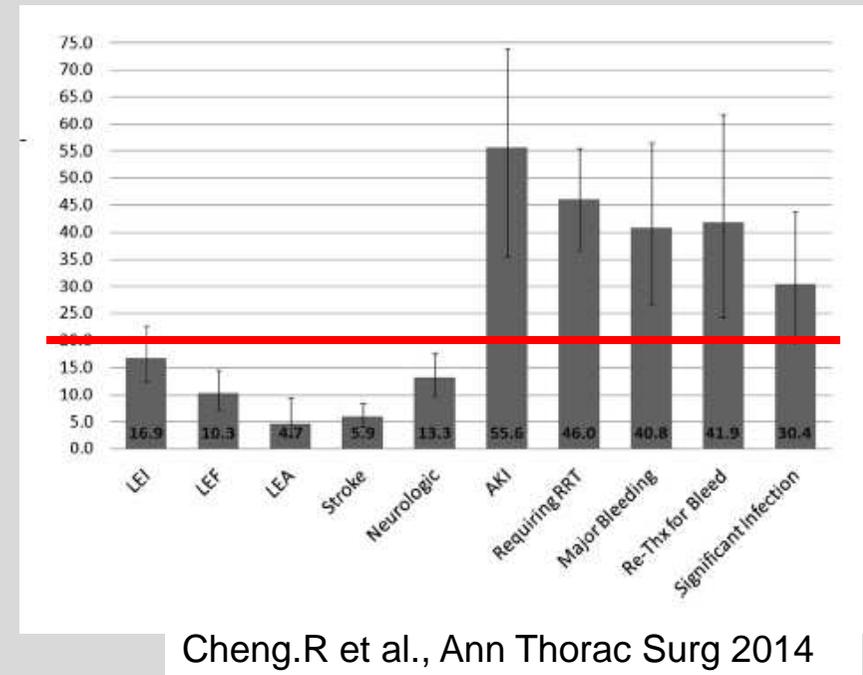


Mais des limites . . .

- Complications fréquentes +++ (>20%)
- Coût matériel et humain significatif
- Niveaux de recommandations faibles ou inexistantes
 - CC: Européens: **IlaC et I IbC** / Américains: aucune
 - AC: aucune
- **Pronostic sombre et variable** selon indications, délai de mise en route, expertise de l'équipe,...

Windecker.S et al, EHJ 2014
John.J.V McMurray, EHJ 2012
Yancy et al, Circulation 2013

Combes.A et al., Crit Care Med 2008 / Chung S et al, Circ J 2012



- Intérêt analyse des pratiques
- Recherche de facteurs pronostiques de mortalité
 - Aide à la décision
 - Amélioration de la prise en charge

Matériels et Méthodes

Protocole de recherche

- Etude **rétrospective, monocentrique** sur le CHU de Toulouse
- Accord du Comité d’Ethique de la Recherche n° 13–0214
- **ECMO veino-artérielle** (fémoro-fémorale ou fémoro-axillaire)
 - **Choc cardiogénique réfractaire (CC):**
 - Critères classiques de choc cardiogénique: bas débit cardiaque + élévation des pressions de remplissage + malperfusion d’organe
(Hochman JS et al, NEJM 1999)
 - Réfractaire au traitement standard = revascularisation, amines inotropes et/ou vasoconstrictives
 - **Arrêt cardiorespiratoire réfractaire (AC):**
 - Devant témoin, NF ≤ 5 min
 - Pas de RACS après $> 15-20$ min de RCP et RCP < 100 min *(Riou.B, AFAR 2009)*
 - AC intra ou extra-hospitalier

Population

- Inclusion des **82 patients > 18 ans** implantés d'une ECMO VA du 01.01.2012 au 31.12.13 sur le CHU de Toulouse
- Recueil des données préimplantatoires cliniques et paracliniques
- Recueil de l'évolution hospitalière:
 - Complications de l'ECMO VA
 - Durée d'hospitalisation en réanimation et totale
- **Evaluation de la mortalité à J30 et à 3mois**
- **Evaluation du devenir à long terme** par un suivi téléphonique en Mars 2014
 - Statut vivant ou non
 - Score ADL et statut NYHA

Statistiques

- **Analyse descriptive** classique en deux groupes selon la survie à 3 mois
- **Analyse comparative** (analyses paramétriques et non-paramétriques selon la normalité de distribution)

Résultats de notre expérience

- **Analyse univariée**
 - Courbe de survie (*Kaplan Meier*)
 - Analyse par courbes ROC des capacités discriminantes des variables d'intérêt
- **Analyse multivariée** (modèle de *Cox*)
 - Validation interne par technique du « bootstraps » (*Monte Carlo*)

Facteurs prédictifs de mortalité à 3 mois

- Significativité pour $p < 0.05$

Résultats

Résultats: Population

	All (n=82)	Non-survivors at 3 months (n= 56)	3 months Survivors (n= 26)	p-value
Age (years), median [95%CI]	54 [51-57]	56 [53-58]	50 [46-55]	0,046
Male, n (%)	53 (64,6%)	36 (64,3%)	17 (65,4%)	1
Diabetes mellitus, n (%)	17 (20,7%)	14 (25,5%)	3 (11,5%)	0,242
Hypertension, n (%)	30 (36,6%)	19 (33,9%)	11 (42,3%)	0,623
Tobacco, n (%)	36 (43,9%)	25 (44,6%)	11 (42,3%)	0,81
Dyslipidemia, n (%)	30 (36,6%)	20 (35,7%)	10 (38,5%)	0,806
BMI [kg/m ²], median [95% CI]	26 [24-28]	27 [24-29]	25 [22-28]	0,475
Indications of ECMO support, n (%)				
Cardiac arrest	39 (47,6%)	31 (55,4%)	8 (46,4%)	0,057
Out of hospital CA	18 (22%)	15 (16,8%)	3 (11,5%)	0,4265
Under CPR	27 (32,9%)	22 (39,3%)	5 (19,2%)	0,083
End terminal heart failure	11 (13,4%)	7 (12,5%)	4 (15,4%)	0,736
Acute heart failure	12 (14,6%)	7 (12,5%)	5 (19,2%)	0,506
Post cardiotomy CS	20 (24,4%)	14 (25%)	6 (23,1%)	0,99

BMI = IMC

CA = arrêt cardiaque

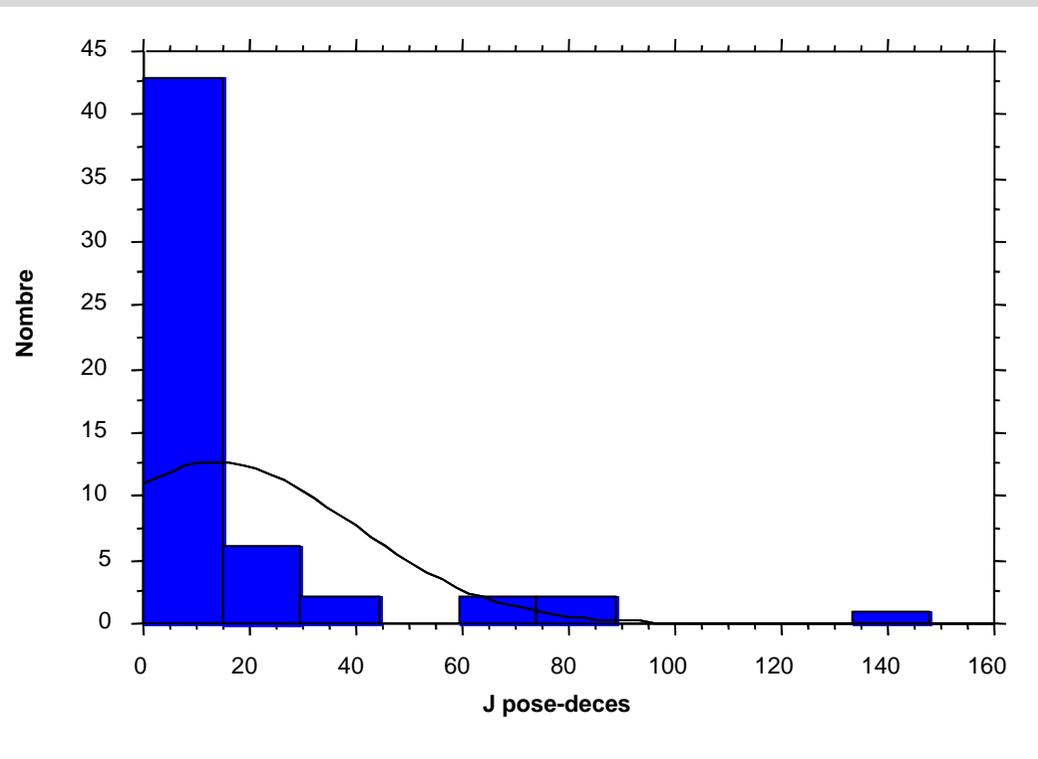
CPR = réanimation cardio-pulmonaire

Biological data; median [95%CI]	All	Non survivors	Survivors	
Sodium, mmol/L	140 [136-141]	141 [136-143]	137 [133-141]	0,095
Potassium, mmol/L	4 [3,8-4,2]	4,0 [3,7-4,2]	4,0 [3,5-4,9]	0,475
Hemoglobin; g/dL	11,1 [10,6-11,9]	11 [9,9-11,4]	12,1 [10,8-13]	0,031
Creatine clearance; ml/ml/m²	43,5 [39,7-51,1]	40,5 [35,5-45,1]	54,5 [44,6-64,5]	0,024
pH	7,25 [7,2-7,29]	7,24 [7,17-7,29]	7,27 [7,20-7,33]	0,381
Bicarbonates; mmol/L	18 [16-19,7]	17 [15-18,1]	20,5 [17,6-21]	0,029
Lactates; mmol/L	9 [6,2-10]	10,8 [7,4-13,4]	4,4 [4,0-10]	0,022
Aspartate amino-transferase; IU/L	257 [180,5-494,8]	432 [217,3-537,1]	168,5 [77,5-457,3]	0,166
Alanine amino-transferase; IU/L	156 [82,1-245,7]	204 [101,7-347,0]	70,5 [38,2-237,1]	0,021
Prothrombin time; %	52 [45-57]	53 [43,3-60,7]	49,5 [42,9-57,5]	0,281
Activated clotting time	2,3 [1,9-3,4]	2,6 [2,1-4,4]	1,9 [1,3-2,6]	0,066
Factor V; %	38 [33,1-47]	36 [22-52]	39 [35-52]	0,424
Fibrinogen; g/L	2,8 [2,4-3,3]	2,9 [2,2-3,6]	2,8 [2,3-3,5]	0,749
SAPS II score, median [95%CI]	59 [52-65]	65 [55-73]	48 [42-61]	0,04
Length of ECMO support (days)	4 (3-5)	3 (1-5)	6 (4-8)	0,024
Total hospital stay (days)	18 (11-26)	6 (2-17)	49 (34-78)	<0,001

Résultats: Complications

	Total population n= 82	3 months survivors n=26	Non survivors at 3 months n=56	p
Hemorragia ; n (%)	27 (32,9%)	10 (38.4%)	17 (30.4%)	0,614
Acute pulmonary oedema ; n (%)	11 (13,4%)	2 (7,7%)	9 (16%)	0,489
Acute limb ischemia ; n (%)	10 (12,2%)	7 (26,9%)	3 (5,4%)	0,010*
Infections ; n (%)	43 (52,4%)	24 (92,3%)	19 (33,9%)	<0,001*
Pneumonia ; n (%)	36 (43,9%)	21 (80,8%)	15 (26,8%)	<0,001*
Septicemia ; n (%)	14 (17,1%)	11 (42,3%)	3 (5,4%)	<0,001*

Mortalité à J30 / Décès précoces



❑ Décès précoces +++:

- 14 décès en J0 (25%)
- 25 décès ds les 48 1ères heures (46% des décès)
- 34 décès avant J8 = 60.4% des décès

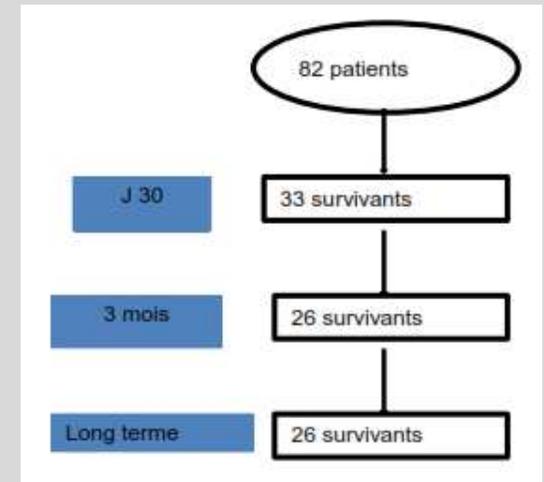
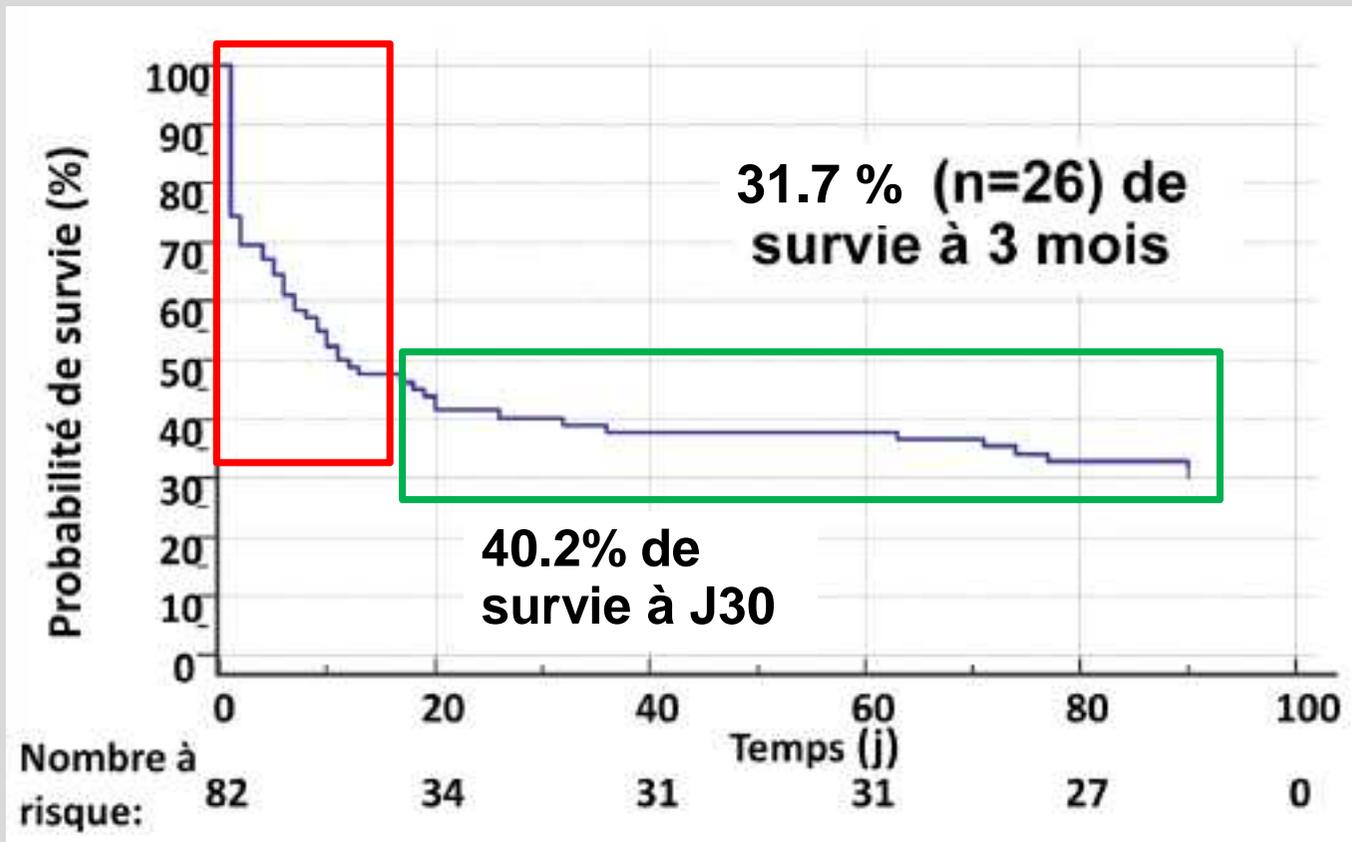
❑ Mortalité à J30 = 59,8% (n=49)

- AC 76,9%
 - CC 53,5%
- } P = 0.025

❑ Analyse multivariée:

- **IGSII > 50**
- **Lactates**

Résultats: Devenir à 3 mois

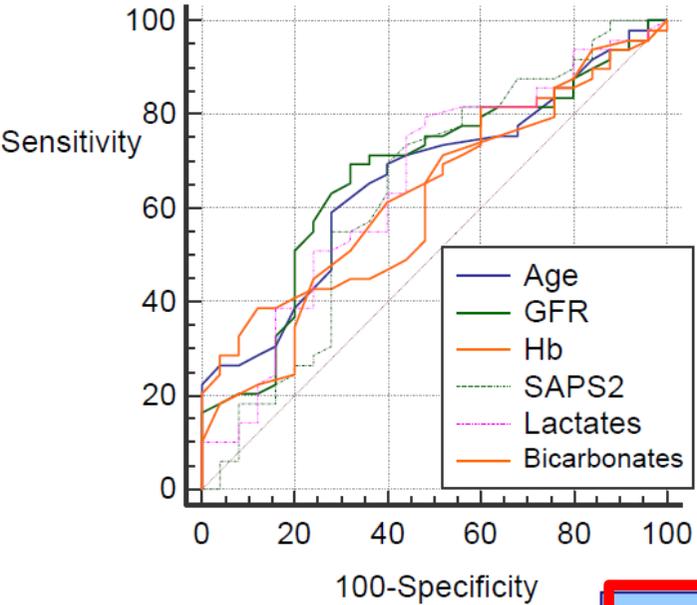


- Mortalité plus élevée pour les AC = 79.5% mortalité à M3 (p=0.057)
 - 81.5% si AC sous MCE

2 phases = Mortalité précoce puis plateau

Résultats: Facteurs pronostiques de mortalité à 3 mois

Analyse univariée
+ étude des seuils des différentes variables d'intérêt pour la mortalité à 3 mois



Valeurs pronostiques moyennes

	AUC	IC 95%	Seuil	Zone grise	Sens %	Spe %	VPP %	VPN %
Age	0,64	0,52- 0,74	> 54 ans	36,3 – 61,4	57	69	80	43
DFG	0,66	0,54- 0,76	≤ 43 ml/min	25,6-84,4	61	73	82	49
Hb	0,65	0,53- 0,75	≤ 12,6 g/dL	9,9-14,1	83	42	75	55
IGS2	0,64	0,53-0,75	> 50	38,6-90,4	71	58	78	48
Lactates	0,66	0,54-0,77	> 5,3 mmol/L	2,5-18,2	76	56	78	54
RA	0,65	0,54-0,76	≤ 16 mmol/L	12,8-24,2	49	77	81	43
TGP	0,66	0,55-0,77	> 254 UI/L	60-819	45	85	85	45

Résultats: Facteurs pronostiques de mortalité à 3 mois

Covariables significatives	Risk-ratio	p	CI 95%
Succès de sevrage de l'ECMO	0,0797	<0,0001	0,0356 - 0,1783
Lactates > 5,3 (mmol/L) à la pose	2,5796	0,0142	1,2145 - 5,479
GFR ≤ 43 (ml/min/1,70 m ²) à la pose	2,1048	0,0239	1,1070 - 4,0018
Variables non incluables dans le modèle	Risk-ratio	p	CI 95%
Arrêt cardiaque	1,562	0,146	0,8591 - 2,8403
Hb ≤ 12,6	1,018	0,962	0,4841 - 2,1417

Analyse multivariée

Validité Interne



Bootstrap sur 3000 patients	B	Biais	SE	p (bilatéral)
DFG ≤ 43 (ml/min/1,70 m ²)	0,688	- 0,009	0,316	0,024
Lactates > 5,3 mmol/L	0,982	0,032	0,426	0,013
Récupération post ECMO	2,531	- 0,136	0,588	<0,0001

Devenir à long terme

- Délai entre sortie hospitalière et suivi = 207 jours [133-291]
- **26 (31.7%) survivants à long terme = survie à 3 mois**
 - 5 (19.2%) patients ont été **transplantés**
 - 3 (11.5%) ont été assistés par **LVAD** (Heartmate II)
- 10 (38.5%) ont été réhospitalisés à 3 mois
- 5 (20%) patients ont repris le travail

Survivants à long terme (n= 26)		
Durée totale d'hospitalisation (jours); median [CI 95%]		42 [32-63]
Durée hospitalisation en réanimation (days); median [CI 95%]		32 [23-38]
Patients sortis de réanimation à J30; n (%)		12 (46,15%)
Patients sortis de l'hôpital à J30; n (%)		6 (23,1%)
Statut NYHA; n (% on 25)		
	1	10 (40)
	2	6 (24)
	3	7 (31.8)
	4	2 (9.1)
Score ADL (1 to 6) 25 patients; mean (\pmSD)		6 (\pm 1.5)

64%

Discussion

Discussion

- **Mortalité précoce importante (30.5% dans les 48 1ères heures)**

- Défaillance multiviscérale
- Prédominance des AC
- **Indications futiles ECMO VA?**

*Megarbane et al, Resuscitation 2011
Rousse et al, Int J Cardiol 2015
Pappalardo et al J of Cardiothorac Vasc Anesth
2015*

- **Complications fréquentes**

- 50% infections, 30% hémorragies, 13% OAP, 12% ischémies aiguës
- Plus fréquentes chez les survivants
- Non pronostiques dans notre série

*Demondion Europ J Cardiothorac Surg 2014
Guttendorf et al, Am J Crit Care 2014
Rousse et al, Int J Cardiol 2015*

- **Survie 40.2% à J30 et 31.7% à 3 mois et à long terme**

- Comparable à la littérature
- Ici population AC et CC à 50/50

*Chung et al, Circ J 2012
Demondion Europ J Cardiothorac Surg 2014
Hsu et al, Europ J Cardiothorac Surg 2010
Kim et al, Resuscitation 2012*

Discussion

- **Défaillance multiviscérale à la pose pronostique**

- **Lactates > 5.3 mmol/L**

- (RR 2,5796 [1,2145 - 5,479]; p = 0.0142)

Demondion *Europ J Cardiothorac Surg* 2014
Schmidt et al, *Europ Heart J* 2015
Peigh et al, *J Surg Res* 2015
Rastan et al, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010

- **Clairance créatinine < 43ml/min**

- (RR 2.1048 [1.1070-4.0018]; p = 0.0239)

- **Indication pour AC de mauvais pronostic**

- Pas significatif dans notre série (p = 0.057)

Combes et al, *Crit Care Med* 2008
Shirakabe et al, *Circ J* 2013
Demondion *Europ J Cardiothorac Surg* 2014
Schmidt et al, *Europ Heart J* 2015

- **Projet thérapeutique pronostique**

- **53.7% de patients sevrés de l'ECMO VA (3 HMII et 5 HTx)**

- **Sevrage de l'ECMO VA = bon pronostic**

- (RR 0.0797 [0.0356 – 0.1783]; p < 0.0001)

Chen et al, *Crit Care* 2006
Cheng et al, *Circ J* 2012

- **Durée de support par ECMO VA plus longue chez les survivants**

- Question du “ timing “ du sevrage ?

Rousse et al, *Int J Cardiol* 2015

Limites de notre étude

- **Etude monocentrique et rétrospective**
 - Manque de certaines données
- **Population de 82 patients**
 - Pas d'analyse fiable en sous groupe
- **Pas de protocole standardisé**
 - Prises en charge variables sur différents sites
 - Evolution de la prise en charge au cours de ces 2 ans
 - Pas d'analyse par mois ou année d'inclusion
- Pas de données sur les causes de décès secondaires

Perspectives

- **Réorganisation du parcours patient**
 - Centralisation sur un site des ECMO VA
 - Création d'un réseau régional centré sur le CHU + UMAC
- **Création d'un protocole de prise en charge consensuel multidisciplinaire des ECMO VA (indications, contre-indications, surveillance, sevrage,...)**
 - Exclusion des AC extra-hospitaliers
 - Discussion à 3 (réanimateur, cardiologue et chirurgien)
 - Projet thérapeutique évoqué d'emblé (récupération, greffe, assistance)
- **Création d'un registre prospectif monocentrique sur le CHU Toulouse**
 - Evaluation des pratiques professionnelles = amélioration de nos prises en charge
 - Comparaison avant (2012-2013) - après protocole (2014-2015)

Conclusion

- **Mortalité des AC et CC réfractaires élevée**
- **Morbi-mortalité propre de l'ECMO VA**
 - Mais **31,7% de survie à 3 mois et à long terme**
- **Intérêt de la sélection des malades:**
 - Exclusion des AC réfractaires
 - Surtout si extra-hospitaliers?
 - Surtout si sous massage cardiaque externe?
 - **Aide du taux de lactates artériels et de la fonction rénale** à la pose ?
- **Intérêt de travaux prospectifs multicentriques randomisés**
 - Etude ANCHOR à venir (Pr Combes)



Mémoire pour le DESC de Réanimation
médicale
Toulouse 23.09.2015



Outcomes of patients supported by VA-ECMO for refractory cardiogenic shock and cardiac arrest: predictive factors of 3-months survival.

A single center 2 years' experience.

Dr C.Delmas

USIC / Réanimation Polyvalente; CHU Toulouse

Directeurs de mémoire : Dr Jean-Marie CONIL et Dr Stein SILVA

« FRENSHOCK 2016 »

- **Registre prospectif multicentrique français**
- **Choc cardiogénique toutes étiologies confondues**
- **Promoteur SFC**
- **Début inclusion Février 2016 / Durée 6 mois**

Contact: delmas.clement@chu-toulouse.fr