

Devenir des enfants mis en ECMO

Pr. Sylvain RENOLLEAU

Service de réanimation néonatale et pédiatrique

Groupe hospitalier Armand Trousseau-La Roche Guyon, APHP

Université Pierre et Marie Curie, UPMC Paris VI

26, avenue du Dr Arnold Netter, 75012, Paris

Correspondance : sylvain.renolleau@trs.aphp.fr

L'ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation) est une technique de suppléance dont le but est d'assurer une hématoxémie compatible avec la survie des patients en cas de défaillance respiratoire et/ou circulatoire malgré une prise en charge conventionnelle maximale dans l'attente d'une amélioration de l'enfant. Malgré les progrès thérapeutiques en réanimation néonatale (Monoxyde d'azote inhalé, surfactant exogène, ventilation par oscillation haute fréquence) et pédiatrique (stratégie ventilatoire pouvant inclure une PEP optimale, la limitation du volume courant et des pressions d'insufflation avec pour conséquence une hypercapnie permissive, l'inhalation de vasodilatateurs artériels pulmonaires, le positionnement en décubitus ventral), les techniques extracorporelles ont toujours leur indications quand le pronostic vital est engagé. Au-delà du bénéfice en termes de mortalité, le caractère très invasif de ces techniques impose de se poser la question de la qualité du devenir de ces enfants.

Rappels Techniques

Le terme d'ECMO comprend en réalité des conceptions différentes qui vont de l'assistance totale à l'assistance partielle de la fonction ventilatoire. Ainsi, deux techniques sont utilisées, l'ECMO qu'elle soit veino-artérielle ou veino-veineuse (ECMO-VA et ECMO-VV) et l'épuration extracorporelle du CO₂ associée à une ventilation pseudo apnéique (ECCO2R-LFPPV chez l'adulte et AREC chez l'enfant). Le choix de la technique est guidé par les défaillances présentées par l'enfant. L'ECMO veino-artérielle (ECMO-VA) est une assistance totale respiratoire et circulatoire. Elle est indiquée en cas de choc septique, de myocardite ou en cas d'affection respiratoire avec une défaillance ventriculaire droite réfractaire. Chez l'enfant, le sang est drainé dans l'oreillette droite via la veine jugulaire interne. Il est propulsé grâce à une pompe au travers d'un poumon à membrane permettant les échanges d'oxygène et de gaz carbonique avant d'être réinjecté soit dans l'artère carotide droite soit dans l'artère fémorale. Si la pompe assure un débit, elle ne remplace pas la fonction cardiaque. Il faut trouver un juste équilibre entre l'assistance circulatoire et l'optimisation du débit cardiaque.

L'inconvénient majeur de l'ECMO-VA est la ligature de la voie artérielle de réinjection et le risque d'embols systémiques.

Les ECMO veino-veineuses (ECMO-VV) sont des assistances respiratoires pures. Dans ces cas, la réinjection veineuse se fait soit par la canule qui sert au drainage (canule à double lumière ou à simple lumière avec un clamp alternatif (Assistance Respiratoire Extra-Corporelle (AREC)) ou par voie fémorale (ECMO-VV à 2 canules). L'ECMO-VV à haut débit assure l'oxygénation et la décarboxylation du patient. Le but est de suffisamment oxygéner le sang veineux pour permettre une oxygénation systémique après le passage pulmonaire. Cette technique nécessite une fonction cardiaque normale en particulier un ventricule droit efficient. Dans l'ECMO-VV partielle, le débit de la CEC est insuffisant pour assurer l'oxygénation. Le circuit ne sert alors qu'à épurer le CO₂ dont l'augmentation est liée à la stratégie de protection pulmonaire. L'oxygénation est réalisée par les poumons naturels. Le transfert d'oxygène est assuré par la technique d'oxygénation apnéique. Les alvéoles sont maintenues ouvertes par une pression expiratoire positive de 6 à 10 cm d'H₂O. Un débit continu d'oxygène de 100 ml/kg/min est infusé par l'intermédiaire d'un cathéter poussé dans la sonde d'intubation jusqu'à 1 cm de son extrémité, un ballonnet à basse pression évite toute fuite, ainsi l'oxygène diffuse passivement.

Les techniques d'ECMO-VV sont particulièrement intéressantes pour lutter contre l'hypertension artérielle pulmonaire en réinjectant un sang hyper-oxygéné dans la circulation pulmonaire. Elles permettent en outre de suivre l'évolution de la fonction pulmonaire. L'ECMO-VA reste la plus utilisée aux États-Unis mais les techniques VV progressent régulièrement.

Indépendamment du terrain sous-jacent et de l'affection causale de la défaillance respiratoire et/ou circulatoire, les techniques d'ECMO sont à l'origine de complications en particulier hémorragiques et neurologiques en raison de l'héparinothérapie nécessaire et du retentissement sur la circulation cérébrale qui influencent la survie et les éventuelles séquelles au long cours.

Survie et évolution au long cours

ECMO néonatale

Depuis sa création, le registre international de l'ELSO (Extracorporeal Life Support Organisation) regroupant la plupart des centres d'ECMO a colligé en 2012 plus de 25700 nouveau-nés mis en ECMO pour des indications respiratoires et plus de 5000 pour des indications cardiaques. Les indications néonatales représentent 61,2 % des indications d'ECMO [1]. Bien que les résultats soient hétérogènes du fait de la diversité des centres, les données du registre permettent d'avoir une vue globale des indications, des résultats et des complications. La survie globale est de 75 % dans les indications respiratoires et 40 % dans les cardiaques. En 2011, la survie était de 65 % pour les

indications respiratoires. La meilleure indication reste l'inhalation méconiale avec une survie de 94 % mais le nombre de cas annuel ne cesse de diminuer grâce aux améliorations portées à la prise en charge en salle de naissance et en réanimation. La deuxième indication en termes de fréquence est l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avec une survie de 77 %. Le nombre de cas est stable au cours du temps de même que les hernies diaphragmatiques congénitales (HDC). Toutefois, Pour cette dernière indication, la comparaison des périodes 1990-2000 versus 2001-2010 révèle une diminution de la survie significative de 53,4 % à 45,5 %.

Pour les indications respiratoires chez le nouveau-né la question de l'intérêt de l'ECMO semble avoir été tranchée depuis l'essai randomisé contrôlé publié dans le Lancet à propos de 185 nouveau-nés présentant une détresse respiratoire sévère avec un index d'oxygénation supérieur à 35 [2]. Cette étude montrait un bénéfice net de l'ECMO versus la ventilation conventionnelle (VC) pour la survie à 1 an, toutes étiologies confondues (risque relatif de décès RR 0,52 ; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %], [0,35-0,79], $p = 0,0005$). Dans le sous-groupe des enfants avec une hernie diaphragmatique ($n = 35$), le risque de décès était significativement diminué dans le groupe ECMO (RR = 0,72 ; IC95 % : [0,54-0,80] ; $p = 0,05$). Dans le sous-groupe des enfants sans hernie diaphragmatique, ($n = 36$), le risque de décès avant retour à domicile était significativement diminué dans le groupe ECMO (RR = 0,41 ; IC95 % [0,27-0,63], $p = 0,05$). L'ECMO s'avérait supérieure à la VC pour la prise en charge des hypertensions artérielles pulmonaires persistantes et les inhalations méconiales. Le suivi à 4 ans du collectif des 185 nouveau-nés inclus a montré la persistance du gain sur la survie dans le groupe ECMO versus VMC (62/93 soit 77 % versus 38/92 soit 41 %). Parmi les 60 survivants évalués dans le groupe ECMO, 30 (50 % des enfants de la cohorte) ne présentaient aucun handicap neurologique, 27 (29 %) un handicap modéré à moyen, et 3 (3 %) un handicap sévère, alors que parmi les 35 survivants évalués dans le groupe VC, 13 (14 % des enfants de la cohorte) ne présentaient aucun handicap neurologique, 22 (24 %) un handicap modéré à moyen et aucun un handicap sévère. Par ailleurs, 25 (42 %) (ECMO) versus 27 (77 %) (VC) présentaient des accès de dyspnées sifflantes ($p < 0,001$) [3]. L'évaluation à 7 ans a confirmé ces données et soulignait l'importance de la maladie initiale sous-jacente dans la genèse de la morbidité [4]. La méta-analyse de la Neonatal Cochrane database concluait en 2008 à l'intérêt de l'ECMO dans la prise en charge des nouveau-nés en défaillance respiratoire réfractaire aux autres traitements [5]. Dans l'étude de Flamant et al. à propos de 89 nouveau-nés mis en ECMO à Trousseau, il y avait 67 % de survivants [6]. À l'âge de 2 ans, 1 seul enfant était oxygéno-dépendant (mais ne l'était plus à 3 ans) et 3 enfants avaient un examen neurologique anormal. Dans le sous-groupe des nouveau-nés avec HDC, l'évolution initiale était moins favorable (oxygénothérapie et nutrition entérale par sonde significativement prolongées par rapport aux autres ; $p < 0,001$ et $p = 0,01$). L'évaluation neurologique a montré dans ce groupe un retard des acquisitions au neuvième mois qui avait disparu au 24^e mois. Enfin, dans l'étude d'Hofhuis et al. les épreuves fonctionnelles respiratoires étaient proche de la normale à 1 an [7]. Toutefois,

certaines études soulignent une moins bonne qualité de vie à 5 ans et la mise en évidence de troubles cognitifs ou du comportement à l'âge scolaire chez les enfants mis en ECMO en période néonatale [8, 9].

ECMO pédiatrique

Chez l'enfant en dehors de la période néonatale, nous ne disposons d'aucune étude randomisée. Les résultats en termes de survie sont identiques à ceux de l'adulte. Ainsi le registre de l'ELSO en 2012 faisait état de 5457 enfants mis en CEC d'assistance respiratoire avec un taux de survie de 56 %. La survie était de 58% en 2011 [1]. A l'hôpital Armand Trousseau, nous utilisons les techniques de CEC depuis 1987 dans les défaillances respiratoires de l'enfant comme technique de recours. En ce qui concerne l'enfant en dehors de la période néonatale, Chevalier faisait état de 33 enfants non immunodéprimés avec 57 % de survie en 1993 [10]. En ce qui concerne les enfants immunodéprimés, le taux de survie était seulement de 11,1 % (2 cas sur 18). A partir de cette date, nous avons décidé de considérer l'immunodépression acquise ou congénitale comme un critère d'exclusion de ces techniques. Jusqu'en 1996, nous avons poursuivi ce type de prise en charge avec pour résultats pour 65 enfants non immunodéprimés un taux de survie de 52,3 % (résultats non publiés). Les facteurs pronostiques qui semblaient se dessiner étaient la durée de la ventilation mécanique préalable à la mise en CEC, le nombre de défaillances viscérales présentées par l'enfant et l'âge de l'enfant. De 1996 à 2007, nous avons décidé au regard des données de la littérature adulte et des complications plus fréquentes chez les enfants plus grands avec une chance de survie plus faible (40 % si âge au-dessus de 3 ans) de ne plus proposer l'ECMO (VA, VV ou AREC) qu'aux enfants de moins de 20 kg ou 3 ans. Pendant cette période, 38 enfants ont été mis en CEC (dont 15 pour un SDRA secondaire à une infection à Virus Respiratoire Syncytial) avec une survie de 50 %. La moitié de ces enfants avaient moins de 3 mois [11]. Depuis 2007, 47 enfants ont été placés en ECMO dont 39 pour un SDRA avec une survie 30 % chez 9 immunodéprimés et de 57 % chez les non immunodéprimés. Ces données sont similaires à celles de la littérature tant chez l'enfant que chez l'adulte.

Zabrocki et al ont rapporté les résultats d'une cohorte de 3213 enfants (1 mois à 18 ans) placés en ECMO dans 115 centres de l'ELSO entre 1993 et 2007 [12]. Le taux de survie globale était identique tout au long de la période d'étude (57 %) mais était moindre en cas de comorbidités associées. La survie diminuait significativement pour une durée de ventilation mécanique supérieure à 2 semaines préalable à l'ECMO. Enfin, les critères d'oxygénation et l'acidose pré ECMO étaient plus sévères dans le groupe des enfants décédés par rapport au groupe des survivants soulignant l'intérêt d'un transfert plus précoce vers un centre référent.

La prolongation de l'ECMO au-delà de 28 jours est de mauvais pronostic. Dans une série de 951 patients (984 ECMO), Gupta et al relève 22 ECMO de plus de 28 jours avec une survie à la sortie de l'hôpital de seulement 3 patients avec des séquelles respiratoires et neurologiques [13].

Il y a peu d'études à propos de la survie au long cours des patients pédiatriques après ECMO. Dans une cohorte de 160 enfants avec une survie initiale de 66,2 %, Iguchi et al notent une mortalité tardive au-delà de 90 jours de 5 % des patients [14].

En ce qui concerne les enfants immunodéprimés, la survie globale était de 31 % dans une série de 183 patients à partir des données du registre de l'ELSO. Elle était variable selon le type d'immunodéficiences. Les enfants porteurs d'une tumeur solide ou présentant une infection opportuniste avaient une survie de plus de 30 % alors qu'il n'y avait aucun survivant parmi les enfants après greffe de moelle [15].

Le nombre d'enfants ayant des comorbidités et placés en ECMO est de plus en plus grand. Ainsi, 19% des patients avaient une comorbidité en 1993 et 47% en 2007 avec une survie identique [1]. En effet, un certain nombre d'affections héréditaires ou acquises ont bénéficié ces dernières années de grands progrès permettant d'envisager une survie et une qualité de vie avec atteinte de l'âge adulte ce qui n'était pas le cas auparavant. Ainsi l'ECMO est proposé dans des SDRA chez des enfants immunodéprimés, des patients drépanocytose homozygote, des insuffisances respiratoires chroniques, des cardiopathies congénitales,...

Il y a très peu d'études pédiatriques s'intéressant à la morbidité au long cours des patients mis en ECMO. Seul Jen et al. ont rapporté dans une cohorte de 188 enfants avec 87 survivants (46,3 %) un taux de réadmission de 62 % en particulier pour des infections respiratoires ou une hyper réactivité bronchique. 7 % des enfants présentaient une épilepsie et 9 % un retard de développement. Malheureusement, le type d'ECMO, l'affection initiale et l'existence préalable de comorbidités n'étaient pas analysés [16].

Conclusion

L'expérience acquise au cours des années, les données les plus récentes de la littérature, l'amélioration des techniques de circulation extra-corporelle et en particulier de la biocompatibilité des matériaux, permettent d'envisager l'ECMO dans l'arsenal thérapeutique de défaillances respiratoires et circulatoires des enfants. Les techniques veino-veineuses, moins invasives doivent être privilégiées en cas de défaillance respiratoire isolée. L'ECMO doit rester pour l'instant une technique de recours en cas d'hypoxie ou d'hypercapnie non contrôlées, dédiée à des centres spécialisés et selon des critères pré établis. La poursuite de l'évaluation du devenir au long cours des enfants mis en ECMO est une nécessité.

Références

1. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, et al. (2013) Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J* 59:202-10.
2. (1996) UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trail Group. *Lancet* 348:75-82.
3. Bennett CC, Johnson A, Field DJ, et al. (2001) UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 4 years. *Lancet* 357:1094-6.
4. McNally H, Bennett CC, Elbourne D, et al. (2006) United Kingdom collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 7 years. *Pediatrics* 117:e845-54.
5. Mugford M, Elbourne D, Field D. (2008) Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001340.
6. Flamant C, Lorino E, Nolent P, et al. (2007) [Newborn infants supported by extracorporeal membrane oxygenation: survival and clinical outcome]. *Arch Pediatr* 14:354-61.
7. Hofhuis W, Hanekamp MN, Ijsselstijn H, et al. (2011) Prospective longitudinal evaluation of lung function during the first year of life after extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 12:159-64.
8. Madderom MJ, Reuser JJ, Utens EM, et al. (2013) Neurodevelopmental, educational and behavioral outcome at 8 years after neonatal ECMO: a nationwide multicenter study. *Intensive Care Med* 39:1584-93.
9. Madderom MJ, Gischler SJ, Duivenvoorden H, et al. (2013) Neonatal extracorporeal membrane oxygenation: impaired health at 5 years of age. *Pediatr Crit Care Med* 14:183-93.
10. Chevalier JY. (1993) Extracorporeal respiratory assistance for pediatric acute respiratory failure. *Crit Care Med* 21:S382-3.
11. Flamant C, Hallalel F, Nolent P, et al. (2005) Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in children: from short mechanical ventilation to extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Pediatr* 164:93-8.
12. Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, et al. (2011) Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality. *Crit Care Med* 39:364-70.
13. Gupta P, McDonald R, Chipman CW, et al. (2012) 20-year experience of prolonged extracorporeal membrane oxygenation in critically ill children with cardiac or pulmonary failure. *Ann Thorac Surg* 93:1584-90.
14. Iguchi A, Ridout DA, Galan S, et al. (2013) Long-term survival outcomes and causes of late death in neonates, infants, and children treated with extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med* 14:580-6.
15. Gupta M, Shanley TP, Moler FW. (2008) Extracorporeal life support for severe respiratory failure in children with immune compromised conditions. *Pediatr Crit Care Med* 9:380-5.
16. Jen HC, Shew SB. (2010) Hospital readmissions and survival after nonneonatal pediatric ECMO. *Pediatrics* 125:1217-23.