

Analyse des pratiques d'utilisations des assistances circulatoires mécaniques en cardiologie suite au référencement d'une nouvelle technologie de pompe

Geoffroy Maquin

▶ **To cite this version:**

Geoffroy Maquin. Analyse des pratiques d'utilisations des assistances circulatoires mécaniques en cardiologie suite au référencement d'une nouvelle technologie de pompe. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02325641

HAL Id: dumas-02325641

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02325641

Submitted on 22 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE

Soutenu le 14 Octobre 2019

Par

M. Geoffroy MAQUIN
né le 8 décembre 1987

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

ANALYSE DES PRATIQUES D'UTILISATIONS DES ASSISTANCES CIRCULATOIRES MECANIQUES EN CARDIOLOGIE SUITE AU REFERENCEMENT D'UNE NOUVELLE TECHNOLOGIE DE POMPE

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Patrice VANELLE

Membres : Monsieur le Docteur Cyril BREUKER

Madame le Docteur Valérie MINETTI (directrice)

Madame le Docteur Alizée PORTO

Madame le Docteur Marjorie ROUDOT

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

LISTE DES ABREVATION

ACR : Arrêt cardio-respiratoire

AGEPS : Agence générale des équipements et des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AP-HM : Assistance publique des hôpitaux de Marseille

AREC : Assistance respiratoire extracorporelle

ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CE : Conformité européenne

CEC : Circulation extracorporelle

CGR : Concentré de globules rouges

CMV : Cytomégalo virus

CO_2 : Dioxyde de carbone

COSEPS : Comité de sécurisation des produits de santé

CPA : Concentré plaquettaire d'aphérèse

DASRI : Déchet d'activité de soins à risques infectieux

DU : Diplôme universitaire

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenator

ECLS : Extracorporeal life support

ELSO : Extracorporeal life support organization

EFS : Établissement français du sang

GHS : Groupe homogène de séjour

HBPM : Héparines de bas poids moléculaire

HNF : Héparines non fractionnées

HR-QOL : Health related quality of life

HSV : Herpes simplex virus

HT : Hors taxes

IMC : Indice de masse corporelle

MAD : Mise à disposition

O_2 : Dioxygène

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

QALY : Quality-adjusted life year

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

TCA : Temps de céphaline activé

TTC : Toutes taxes comprises

VA : Veino-artériel

VV : Veino-veineux

REMERCIEMENTS

A mon Président de Jury, Monsieur le Professeur Patrice VANELLE

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Votre implication dans la formation des pharmaciens marseillais et nos nombreuses discussion sur le sujet resterons des plus précieux. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A ma Directrice de Thèse, Madame le Docteur Valérie MINETTI

Tu m'as fait confiance en te lançant à mes côtés dans ce travail. Tu as été d'un soutien et d'une sagesse sans faille, ce fut un immense plaisir de travailler à tes côtés. Tu as ma reconnaissance éternelle.

A Madame le Docteur Alizée PORTO

Seule médecin de ce jury, vous avez eu l'ouverture d'esprit d'accepter de m'accompagner sur ce sujet. L'aspect pluridisciplinaire de notre collaboration a profondément enrichi ce travail. Je vous prie de bien vouloir accepter ma profonde considération.

A Monsieur le Docteur Cyril BREUKER

Tu me fais l'honneur de juger ce travail malgré une demande tardive. Tes conseils et ton expérience sur le plan scientifique sauront guider mes futurs travaux à venir.

A Madame le Docteur Marjorie ROUDOT

Tu as accepté de juger de mon travail comme tu m'as accompagné pendant ma formation d'interne, avec bienveillance. Puisses-tu accepter toute ma gratitude.

A mes parents. Soutenir son enfant qui, avec un BTS en poche, décide de repartir pour 9 ans d'étude dans un domaine des plus obscures est un joli pari et une belle preuve d'amour. Vous êtes incroyables.

A mon frère et à ma sœur. Malgré la distance et mes coupures radio plus que fréquente, vous avez toujours su vous montrer présent pour me soutenir même quand vous ne compreniez pas ce que je faisais. J'ai énormément de chance de vous avoir.

A ma grand-mère dite M-T. Si je n'ai pas le droit d'écrire ma citation favorite dans ma thèse, alors je n'ai pas le droit d'écrire mon surnom non plus. Présente et patiente, tu as toujours su soutenir ton petit fils. Merci.

Pour leur aide précieuse pour la réalisation de ce travail. Merci à la fine équipe de perfusionniste de la Timone pour vos informations précieuses sur la « vraie vie » en cardiologie, je vous dois pas mal de café. A charge de revanche.
Maeva, merci pour ton aide sur ce travail, tu n'as jamais hésité à donner de ton temps pour me venir en aide, me permettant de mener ce travail à bien malgré la distance.
Aux internes de garde de nuit & week-end de la Timone et de Saint-Eloi pour m'avoir supporté pendant la rédaction de cette thèse. M'entendre râler et tourner en boucle sur ce sujet inconnu n'a pas dû vous aider beaucoup…

A tous mes professeurs des facultés de pharmacie de Lyon et Marseille. Vous avez donné de votre temps et de votre énergie pour m'inculquer les rudiments de ce noble art qu'est la pharmacie et je vous en suis profondément reconnaissant.

A tous mes maîtres, qui m'ont accompagné tout au long de mon apprentissage. Véronique tu m'as fait découvrir le monde de la pharmacie hospitalière ; Nicolas tu as su me bousculer pour éveiller en moi la conscience d'un travail de qualité ; Bertrand tu m'as offert mes premiers émois oncologique et m'a donné des bases solides pour continuer dans cette voie ; Bénédicte travailler à ton contact a profondément changé mon approche de la pharmacie en la rendant plus rigoureuse encore ; Stéphane travailler à tes côtés à l'hôpital mais surtout en dehors m'a permis de faire murir ma vision de la pharmacie, celle que j'aime ; Pierre nos échanges enflammés sur l'internat à l'AP-HM ce sont toujours fait en toute bienveillance et dans l'humour, tout en prenant le temps de parfaire mes connaissances en pharmacologie ; Christine, ce semestre dans le service d'oncologie à Toulon m'a ouvert les yeux et l'esprit sur le type de pharmacien que je voulais devenir tout en apprenant beaucoup sur moi-même. Merci à tous.

A Marjorie. Ta patience, ton humour et ta bienveillance m'ont accompagné pendant une partie de mon internat, avoir l'honneur de voir juger la fin de mon parcours à pour moi une saveur toute particulière.
A Valérie. C'est un honneur et un plaisir d'avoir travaillé à tes côtés, tu as su me montrer toutes les ficelles médico-économiques tout en acceptant ma façon de travailler. J'espère pouvoir travailler à nouveau avec toi à l'avenir.

A toute l'équipe de l'hôpital de la Timone. Vous m'avez quand même supporté pendant 2 ans. Mention spéciale à Stéphanie, Audrey, Valérie et Fred qui m'ont supporté plus fort que les autres.

A toute l'équipe de Saint Eloi. Merci de m'avoir accueilli avec autant d'ouverture d'esprit. J'ai hâte de pouvoir travailler avec vous.

A mon Magic burô. On n'oublie jamais sa première fois. Florzav, Gridou, Belsaf, Victorzav, Roblar et Quentinou, vous êtes beau, vous êtes fou, je ne vous ai clairement jamais mérité. Davlux, on finit comme on a commencé, ensemble. Après avoir été frère de fal, on est frère de thèses. Mes félicitations.

A mon binome, Mouxy. L'un des meilleurs pharmacien officinal que je connaisse. Un homme incroyable qui prouve tous les jours que les classements ne veulent rien dire.

A tous mes copains de l'ANEPF. Bien trop nombreux pour être cité, du coup je n'en cite que 3 : Victorien et Marion (mention spéciale pour vous) et King un peu aussi quand même.

A mes copains de galère de l'AIPM/AMIPBM. Donner de son temps au service de ses co-internes sans aucune chance de bénéfice en retour est admirable. Faites vivre cette flamme. Mention spéciale à Mathy, qui a eu le courage de reprendre le flambeau.

A tous mes co-interne de Marseille. Tris, Thomas (mon bébé !), Charlotte et Thomas (indissociable), Jordan, Elsa, Maeva… mais aussi tous les lyonnais qui ont débarqué avec moi à Marseille il y a 4 ans.

A Léo, mon double pas maléfique, mais dont la seule présence attire (sur les autres) des ennuis en soirée. Oui, utilisé des congés de formation pour faire du billard était définitivement une bonne idée.

A Walter. On aura cumulé les casquettes. Co-interne, collègue associatif mais avant tout amis. Rarement d'accord mais toujours constructif, une belle devise.
A Jean-Sélim (ou Sélim quand je ne suis pas content), on a eu le même moteur pendant 4 ans, j'ai découvert une personne magnifique en arrivant à Marseille. Tu pourrais rentrer dans beaucoup de remerciement tellement on a fait de chose ensemble. J'ai hâte de voir la suite.

A mes copains de la FNSIP-BM. Impossible de ne pas commencer par ma co-présidente la reine Mormoul (team premier degré), Clémboule qui m'a tant appris, Aurélie, Maxime (encore une belle personne), Christel, Adrien, Anas… mais aussi Hugo, Justine, Brigitte (dis Justine ou l'inverse on ne sait plus trop), Mo', Lysounette, le beau Rémi, mon Nico d'amour, Parmirom… a croire que dans ce type d'aventure, on ne rencontre que des gens géniaux !

A Romain de Jorna, mon dernier co-interne. C'est une immense fierté que d'avoir pu travailler à tes côtés tout au long de ces 4 ans, et encore plus de pouvoir dire que tu es un ami. C'est assez rare dans notre milieux de voir quelqu'un d'aussi compétent faire preuve d'autant d'humilité.

Aux deux carabins les plus pharma de France. **Olivier**, mon double médecin, on s'est vu, on s'est reconnu, et depuis on se fait régulièrement peur parce qu'on nos cerveaux fonctionnent de la même manière.
In welsh I trust.
Isa, la présidence des corpo à Lyon puis Marseille puis le national. On a fait toute nos études en parallèle, on pourrait presque être un modèle de travail pluridisciplinaire si on avait déjà eu un patient en commun.

Aux copains de Montpellier. Parce que vous avez élevé la détente en sortie de boulot au rang d'art. Pierre, Annabelle, Loriane, Marlou et Jo. La Barbotte ne serait pas ce qu'elle est (multi millionnaire) sans vous.

A Alice. Ta patience, ta générosité, ta confiance en moi. Tu es le soutiens dont j'ai besoin quotidiennement et tu me pousse à devenir un homme meilleur. Beaucoup le savent, écrire une thèse est un exercice délicat, supporter quelqu'un qui rédige sa thèse relève du miracle, d'autant plus quand ce quelqu'un c'est moi. Aucun mot ne pourra exprimer ce que je ressens.

L'une de mes rares qualités est d'être entouré par des êtres d'exception. Merci à tous.

Table des matières

LISTE DES ABREVATION 2

REMERCIEMENTS 9

1. INTRODUCTION 17

1.1. Le système cardiovasculaire 17

1.1.1. L'anatomie du cœur 17

1.1.2. Connexions vasculaires et système valvulaire 18

1.1.3. Le cycle cardiaque 18

1.1.3.1. La systole ventriculaire 18

1.1.3.2. La Diastole ventriculaire 19

1.1.4. Le système circulatoire 20

1.1.4.1. La circulation systémique 20

1.1.4.2. La circulation pulmonaire 21

1.2. La circulation extra-corporelle (cec) avec oxygénateur à membrane 22

1.2.1. Définitions 22

1.2.2. Historique 22

1.2.3. Fonctionnement général des ECMO 25

1.2.4. ECMO Veino-veineuse 26

1.2.5. ECMO Veino-artérielle 27

1.3. Les complications liées aux ECMO 29

1.3.1. Les complications suite à l'intervention chirurgicale 30

1.3.2. Les complications liées à la technique ECMO 31

1.3.3. Surveillance 31

1.4. Les différents types de pompe pour ECMO 32

1.4.1. Les pompes centrifuges : exemple du Cardiohelp® 32

1.4.2. Les pompes à lévitation magnétique : Centrimag® 35

2. PROBLEMATIQUE 39

2.1. Utilisation des ECMO en cardiologie 39

2.2. État de disponibilité des greffons cardiaques 41

2.3. Demande de référencement à l'AP-HM 44

3. MISE EN PLACE DE L'ETUDE 46

3.1. Objectifs 46

3.2. recrutement des patients 46

3.3. mise en place du questionnaire et recueil des données 47

4. RESULTATS 48

4.1. Description de la population 48

4.2. Complications 54

4.3. Traitements 56

4.4. Devenir des patients 62

5. ÉTUDE COMPARATIVE DES COUTS 64

5.1. Financement des consoles 64

5.2. Coût des consommables 65

5.3. Cout des traitements *67*
6. DISCUSSION 69
7. CONCLUSION 78
BIBLIOGRAPHIE 80
ANNEXE 1 : DEMANDE DE REFERENCEMENT CENTRIMAG® 84
ANNEXE 2 : AVIS DU COSEPS 85
ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE 86
SERMENT DE GALIEN 91

Table des figures

Figure 1 : Configuration interne et connexion vasculaire. 17

Figure 2 : Schema du cycle cardiaque ; differents temps et evolution des pressions intra-cavitaires. 18

Figure 3 : Synthese du cycle cardiaque. 19

Figure 4 : Cycle cardiaque : mouvements des parois et des valves. 20

Figure 5 : Le systeme circulatoire. 21

Figure 6 :Nombre d'ECMO en fonction des annees selon les registres de l'ESLO juillet 2019 24

Figure 7 : Nombre d'ECMO en fonction de l'indication, taux de survie globale, taux de survie au retrait ou au transfert vers une autre assistance 24

Figure 8 : Exemple d'un circuit d'ECMO 25

Figure 9 : Implantation des canules en ECMO VV 26

Figure 10 : Implantation de l'ECMO VA 28

Figure 11 : Console Cardiohelp® et bloc pompe/oxygenateur (Maquet Inc® Wayne, USA) 32

Figure 12 : Principe de fonctionnement d'une pompe centrifuge 33

Figure 13 : Console du systeme Centrimag® de chez Thoratec®. 35

Figure 14 : Principe de fonctionnement d'une pompe a levitation magnetique 35

Figure 15 : Differences de taux d'hemoglobine libre entre les standards de l'industrie des pompe ECMO (rouge), la pompe Centrimag® (orange) et un echantillon statistique (vert) 36

Figure 16 : Arbre decisionnel d'inclusion 48

Figure 17 : Repartition Homme/Femme exprime en nombre de patient 49

Figure 18 : Pyramide des ages 49

Figure 19 : Repartition des patients par tranches d'IMC (Indice de Masse Corporelle) 50

Figure 20 : Repartition des patients en fonction de l'indication de pose d'ECMO 51

Figure 21 : Comparatif du temps passe sous Cardiohelp® et sous Centrimag® par rapport au temps total d'hospitalisation chez les patients ayant beneficie du Centrimag® 53

Figure 22 : Complications et leur gravite (de 0 a 5) observees chez les patients sous Cardiohelp® 54

Figure 23 : Complications et leur gravites observees chez les patients sous Centrimag® 55

Figure 24 : Nombre de prescriptions d'antiinfectieux chez les patients sous Cardiohelp® 59

Figure 25 : Nombre de prescriptions d'antiinfectieux chez les patients sous Centrimag® 60

Figure 26 : Nombre d'antiinfectieux par patient durant le sejour en fonction d'un nombre d'heures sous ECMO 60

Figure 27 : Moyenne et ecart-type du nombre de lignes d'antiinfectieux prescrits en fonction de l'indication 61

Figure 28 : Devenir des patients suite au sevrage d'ECMO 62

Table des tableaux

TABLEAU 1 : REGISTRE INTERNATIONAL DES INDICATIONS ET DEVENIR DES PATIENTS ADULTES AYANT PU BENEFICIER D'UNE ECLS PAR L'ESLO (2014) 23
TABLEAU 2 : INDICATIONS DE L'ECMO VV 26
TABLEAU 3 : INDICATION DE L'ECMO VA 27
TABLEAU 4 : COMPLICATIONS DE L'ECMO 29
TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES DE LA POMPE CENTRIFUGE CARDIOHELP® ET DE LA POMPE A LEVITATION MAGNETIQUE DU CENTRIMAG®. 33
TABLEAU 6 : COMPARATIF ENTRE DIFFERENTES TECHNIQUE ET SYSTEME POUR L'ASSISTANCE VENTRICULAIRE GAUCHE A COURT TERME. 37
TABLEAU 7 CLASSIFICATION DE MAASTRICHT DES DONNEURS DIT "A CŒUR ARRETE" 41
TABLEAU 8 : RECENSEMENT DU NOMBRE DE GREFFES CARDIAQUES ET DE LA LISTE D'ATTENTE DE 2011 A DEBUT 2017 PAR L'AGENCE DE BIOMEDECINE. 42
TABLEAU 9 : ÉVOLUTION DES PRINCIPAUX INDICATEURS DE PENURIE EN GREFFE CARDIAQUE. 42
TABLEAU 10 : MISE A JOUR DU NOMBRE DE GREFFE POUR 2017 ET 2018 PAR L'AGENCE DE BIOMEDECINE. 43
TABLEAU 11 : DUREE D'HOSPITALISATION ET D'ASSISTANCE PAR CARDIOHELP® EN HEURE (MOYENNE±ECART-TYPE) 52
TABLEAU 12 : TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS ET ANTIAGREGANTS OBSERVES CHEZ LES PATIENTS SOUS ECMO 57
TABLEAU 13 : DEVENIR POST-ECMO DES PATIENTS 63
TABLEAU 14 : COUT DES TRAITEMENTS ANTI THROMBOTIQUES 67
TABLEAU 15 : ÉTUDE DES COUTS DES ANTIINFECTIEUX 68

1. INTRODUCTION

1.1. LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

1.1.1. L'anatomie du cœur

Le cœur est situé dans le médiastin moyen, entre les deux poumons, sur la coupole diaphragmatique gauche, en arrière du sternum et du grill costal antérieur et en avant du médiastin postérieur, notamment de l'œsophage.
Il s'agit d'une pyramide triangulaire dont le sommet est en bas légèrement à gauche et en avant.

Il se décompose en trois feuillets :

- L'endocarde : une mince membrane endothéliale qui tapisse l'intérieur du cœur.
- Le myocarde : le muscle strié automatique assurant la contraction.
- Le péricarde : un double sac séreux et fibreux qui entoure le cœur. La partie séreuse est elle-même composée de deux feuillets (viscéral et pariétal) délimitant un espace de glissement permis par le liquide péricardique contenu dans cette cavité péricardique. Physiologiquement, le liquide péricardique ne représente que quelques millilitres. La partie fibreuse du péricarde permet l'attache du cœur au thorax.

Le cœur est un organe creux divisé en deux sur le plan horizontal en cœur droit et cœur gauche, totalement séparés de manière hermétique par un septum qui peut être ventriculaire ou auriculaire.
Sur le plan vertical, le cœur est divisé en oreillette et ventricule séparés par l'orifice tricuspidien du côté droit et mitral du côté gauche. (**Figure 1**) (1)

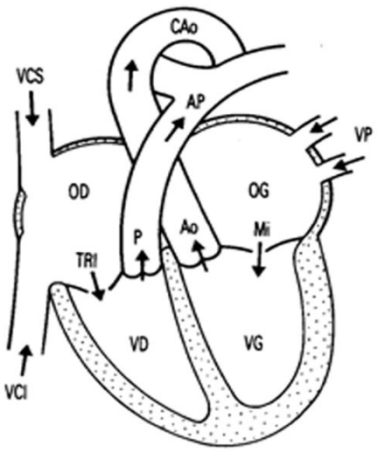


Figure 1 : Configuration interne et connexion vasculaire.

1.1.2. Connexions vasculaires et système valvulaire

L'oreillette droite reçoit le sang veineux par le jeu de veines caves inférieures et supérieures. La valve tricuspide permet le passage du sang de l'oreillette droite vers le ventricule droit qui se vide dans l'artère pulmonaire via la valve du même nom.
Parallèlement, l'oreillette gauche reçoit le sang oxygéné par quatre veines pulmonaires. Le sang se déverse dans le ventricule gauche par la valve mitrale et se vide dans l'aorte par la valve aortique.

1.1.3. Le cycle cardiaque

1.1.3.1. La systole ventriculaire

La systole ventriculaire correspond à la période de contraction des ventricules. Faite de manière totalement synchrone entre les deux ventricules, elle coïncide avec la fermeture des valves pulmonaires et aortiques. (**Figure 2**) (1)
Durant cette période, la pression intra-ventriculaire augmente fortement, permettant l'éjection du sang à haute pression dans les artères pulmonaires et aortiques.

Notons que la qualité de cette éjection dépend :

- De la capacité de contractilité des cellules myocardiques des ventricules ;
- De la pré-charge ventriculaire correspondant au volume télédiastolique du ventricule gauche, c'est-à-dire le volume restant dans le ventricule en fin de diastole ;
- De la post-charge ventriculaire, c'est à dire le volume s'opposant à l'éjection du ventricule en systole, à savoir les pressions sanguines artérielles pulmonaires et aortiques.

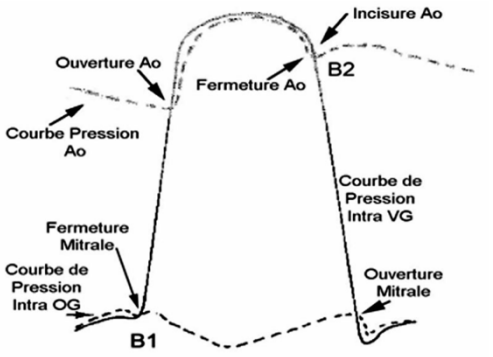


Figure 2 : Schéma du cycle cardiaque ; différents temps et évolution des pressions intra-cavitaires.

1.1.3.2. La Diastole ventriculaire

Cette phase permet le remplissage des ventricules. Suite à l'éjection du sang vers les artères, la pression intra-ventriculaire est devenue plus faible que la pression auriculaire. Cette différence d'expression permet la fermeture des valves pulmonaires et aortiques ainsi que l'ouverture des valves mitrale et tricuspide. (**Figure 3**) (1)

Le sang provenant du retour veineux ayant préalablement rempli les oreillettes se déverse dans les ventricules.

En fin de diastole ventriculaire, une contraction des oreillettes (appelée systole auriculaire ou atriale) concourt au bon remplissage des ventricules.

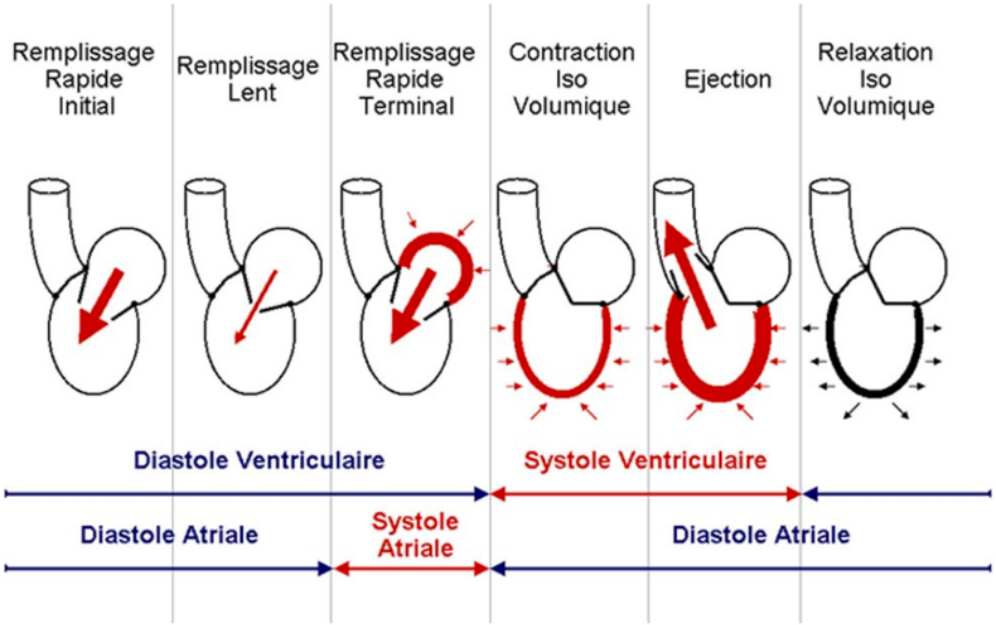


Figure 3 : Synthèse du cycle cardiaque.

1.1.4. Le système circulatoire

La circulation sanguine peut se décomposer en circulation systémique et pulmonaire.

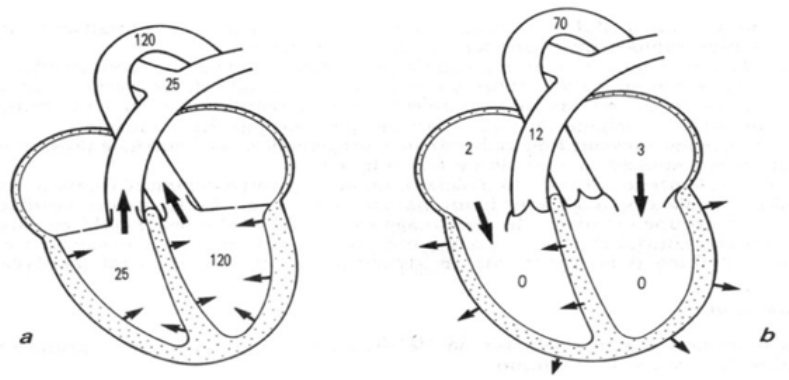
1.1.4.1. La circulation systémique

Elle est composée des artères, des capillaires et des veines.

Le secteur artériel prend sa racine à la sortie du ventricule gauche par l'aorte thoracique ascendante. L'ensemble des artères est assimilé à un système à haute pression. La pression artérielle varie en fonction de la phase du cycle cardiaque entre une pression maximale dite systolique (environ 125 mmHg) et une pression minimale dite diastolique (environ 70 mmHg). (**Figure 4**) (1)

Les artères amènent le sang oxygéné jusqu'aux capillaires, réseau richement ramifié permettant les échanges entre le système circulatoire et les organes. Les échanges d'ions, de gaz, d'eau et de diverses molécules sont rendus possibles par un gradient de pression intra-capillaire. Un accroissement de pression entrainerait une fuite de liquide (dite extravasation) vers le milieu interstitiel, responsable d'œdèmes.

Aux termes des capillaires naissent les veines qui vont converger vers de gros troncs terminaux, les veines caves inférieures et postérieures. Le retour veineux se faisant de manière passive, il doit néanmoins être suffisant pour permettre le remplissage de l'oreillette droite (le facteur de pré-charge).



Les chiffres indiquent en mm de mercure les pressions régnant dans les cavités.

Figure 4 : Cycle cardiaque : mouvements des parois et des valves.

1.1.4.2. La circulation pulmonaire

La circulation pulmonaire présente une composition analogue à la circulation systémique.
Les artères pulmonaires quittent le cœur droit jusqu'aux capillaires qui rejettent le dioxyde de carbone et la vapeur d'eau par les alvéoles pulmonaires et chargent le sang en dioxygène, passant par les veines pulmonaires pour remplir le cœur gauche. (**Figure 5**) (1)

Ce système est dit à basse pression, il varie entre une pression systolique de 25 mmHg et une pression diastolique de 12 mmHg. Cette pression devra être comprise entre 8 et 12 mmHg pour obtenir un remplissage satisfaisant du ventricule gauche, donc une bonne éjection ventriculaire. Si la pression est supérieure, un œdème pulmonaire peut survenir.

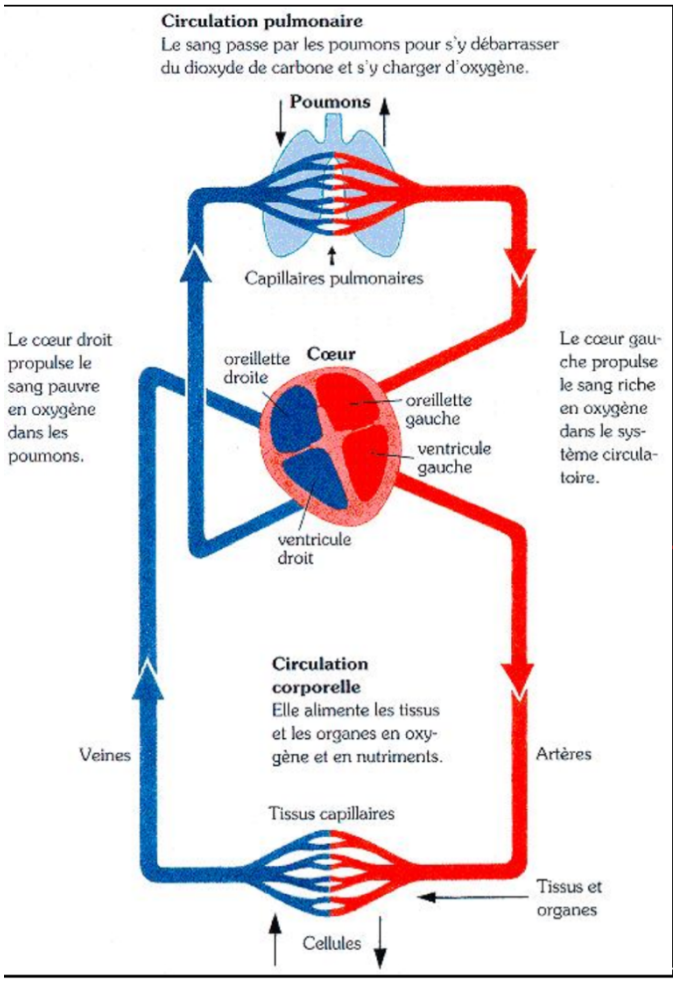


Figure 5 : Le système circulatoire.

1.2. LA CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE (CEC) AVEC OXYGENATEUR A MEMBRANE

1.2.1. Définitions

Différentes techniques d'assistances circulatoires et respiratoires avec oxygénateurs à membrane sont actuellement utilisées. L'acronyme le plus fréquemment usité est anglais et signifie « Extracorporeal membrane oxygenator » (ECMO), Mais d'autres termes peuvent être utilisés tel que « Extracorporeal life support » (ECLS) ou « assistance respiratoire extracorporelle » (AREC) pour une utilisation dans les insuffisances respiratoires aiguës (2).

La circulation extracorporelle correspond à la circulation du sang en dehors du corps humain, se substituant ainsi aux organes biologiques, suppléant ainsi le cœur, les poumons, voire les deux simultanément.

1.2.2. Historique

Entre 1935 et 1954, Gibbon, Dennis et d'autres ont achevé le développement matériel d'un dispositif permettant de supporter l'activité cardio-pulmonaire, permettant ainsi les interventions chirurgicales sur le cœur et les gros vaisseaux (3,4). Pour ce faire, Gibbon a utilisé une pompe à galet pour se substituer au cœur, qui est toujours utilisée lors de la mise en place d'une circulation extracorporelle lors d'une intervention chirurgicale. Pour assumer l'activité pulmonaire, il a conçu une interface directe où le sang fortement anti-coagulé est mis en contact avec le gaz qui s'écoule librement le long d'une paroi métallique. Cette approche d'exposition directe du sang par le gaz permettais une bonne oxygénation et a été améliorée pour parvenir à la technologie toujours utilisée de nos jours. Puis en 1954, Gibbon a été le premier à utiliser une assistance cardio-circulatoire lors d'une intervention chirurgicale (5), ouvrant la voie à l'utilisation de la circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque.

Néanmoins les essais consistant à maintenir une circulation extracorporelle plus de quelques heures dans ces conditions se sont révélés être un échec létal. Les expérimentations conduites par Lee (6) et Dobell (7) ont permis de déterminer que la thrombocytopénie, la coagulopathie, l'hémolyse, les œdèmes généralisés et la défaillance d'organes observés lorsque le temps de court-circuit cardiopulmonaire augmentait pouvait être directement imputée à l'exposition directe du sang avec le gaz. Ils en conclurent qu'il était nécessaire de développer un poumon artificiel composé d'une membrane perméable aux gaz séparant le flux sanguin du gaz.

Le premier oxygénateur à membrane pleinement fonctionnel a été développé par Clowes et al (8), en utilisant des feuilles de polyéthylène avec une perméabilité basse à l'oxygène et au dioxyde de carbone, mais l'utilisation en pratique clinique a nécessité une très large surface d'échange gaz/sang et a effectivement permis une chirurgie cardiaque en 1956.

En 1957, Kammermeyer a développé la membrane en diméthylpolysiloxane permettant un taux de transfert gaz/sang dix fois supérieur à ce qui était possible jusqu'alors. (9)

Cette nouvelle technologie a permis de démontrer que la mise en place d'une circulation extracorporelle prolongée était possible, que le taux de diffusion de l'oxygène dans le sang serait limité par la conception des oxygénateurs à membrane plus que par les matériaux utilisés et enfin que le flux d'écoulement du sang, les zones de stagnation, et les turbulences seraient des points déterminants dans l'apparition de thromboses et hémolyses guidant ainsi la conception des oxygénateurs à membrane et des ECMO en général.

En 1972, l'équipe de Hill au Presbyterian Hospital de San Francisco a réussi la première oxygénation extracorporelle chez un patient de 24 ans hospitalisé suite à un accident de la circulation ayant induit une dissection aortique opérée. Une insuffisance respiratoire s'est installée dans les suites de cette intervention, nécessitant la mise en place de cette assistance veino-artérielle maintenue pendant 75h (10). Cette réussite a pris une place toute particulière dans le cadre du début des années 70 lors de la mise en place de services de soins intensifs prenant en charge les insuffisances rénales par hémodialyse mais jusqu'alors incapable de faire face à des insuffisances respiratoires.

C'est ensuite en néonatalogie que la technique s'est particulièrement développée avec les premiers cas de patients ayant survécus à une assistance prolongée en 1975 en Californie par l'équipe de Bartlett et Gazzaniga (11). En 1981, cette équipe atteignait les 45 patients traités avec 25 survivants (11). Ce fut chez les jeunes enfants et grâce à cette équipe que les premières techniques standardisées d'ECMO ont vu le jour. Elles comprenaient une voie d'accès veino-artérielle via la veine jugulaire interne droite et l'artère carotide droite, une titration d'héparine basée sur le TCA (temps de céphaline activé), l'utilisation d'une assistance respiratoire mécanique la plus faible possible en utilisant la capacité pulmonaire résiduelle.

Les dernières évolutions de cette technique ont eu lieu lors de l'utilisation avec succès de l'ECMO chez les patients présentant une insuffisance respiratoire sévère durant la pandémie H1-N1 en 2009/2010.

En 2014, l'ELSO (Extracorporeal Life Support Organisation) présentait un registre international des indications et du devenir des patients adultes ayant pu bénéficier d'une ECLS présentant le taux de survie sous ECMO en l'état actuelle des technologie. (**Tableau 1**)

Indication	Number of patients	Survived ECLS (%)	Survival to discharge or transfer (%)
Respiratory	7008	4587 (65%)	4026 (57%)
Cardiac	5603	3129 (56%)	2294 (41%)
ECPR	1657	639 (39%)	471 (28%)

Tableau 1 : Registre international des indications et du devenir des patients adultes ayant pu bénéficier d'une ECLS par l'ESLO (2014)

C’est d’ailleurs grâce aux dernières évolutions technologiques que l’ECMO est devenue une stratégie thérapeutique de plus en plus employée. (**Figure 6**) Dans son rapport de janvier 2019, l’ESLO annonçait la prise en charge de 119 754 patients par ECMO, dont 36 344 nouveau-nés, 26 349 enfants et 51 061 adultes dans le monde.

De plus, lors de ce rapport, la survie globale estimée tous patients confondus était de 70%. (12) Néanmoins, lorsque l’on se concentre sur les adultes dans les indications de cardiologie, ce taux chute à 59% (**Figure 7**).

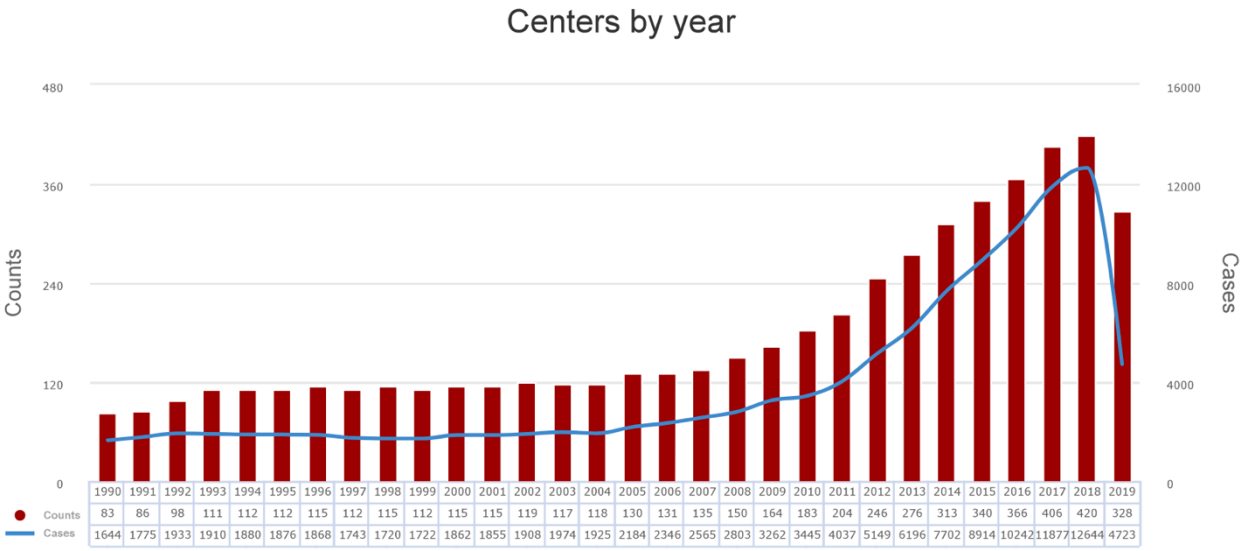


Figure 6 : Nombre d'ECMO en fonction des années selon les registres de l'ESLO juillet 2019

	Total Runs	Survived ECLS		Survived to DC or Transfer	
Neonatal					
Pulmonary	31,923	28,050	87%	23,360	73%
Cardiac	8,498	5,874	69%	3,665	43%
ECPR	1,923	1,359	70%	812	42%
Pediatric					
Pulmonary	9,902	7,126	71%	5,879	59%
Cardiac	11,839	8,512	71%	6,251	52%
ECPR	4,608	2,760	59%	1,957	42%
Adult					
Pulmonary	21,874	15,159	69%	13,088	59%
Cardiac	22,193	13,177	59%	9,585	43%
ECPR	6,994	2,923	41%	2,074	29%
Total	119,754	84,940	70%	66,671	55%

Figure 7 : Nombre d'ECMO en fonction de l'indication, taux de survie globale, taux de survie au retrait ou au transfert vers une autre assistance

1.2.3. Fonctionnement général des ECMO

Un circuit extracorporel est composé de différents éléments :

- Une canulation de sortie permettant l'extraction du sang du patient. Cette canulation est effectuée sur une veine de gros calibre ;
- Une pompe permettant la circulation du sang ;
- Un oxygénateur à membrane permettant les échanges gazeux à savoir l'oxygénation du sang et son épuration en gaz carbonique ;
- Un réchauffeur ;
- Une canulation de ré-entrée permettant la réinjection au patient. En fonction de l'indication la canulation pourra être située sur une veine ou une artère différenciant les ECMO veino-veineuse (ECMO VV) et les ECMO veino-artérielle (ECMO VA).

Sur le principe, le sang veineux désoxygéné est extrait par la canule de sortie, poussé dans un oxygénateur à membrane par une pompe puis remis en circulation par voie veineuse ou artérielle après avoir été placé en normothermie par un réchauffeur. (**Figure 8**)

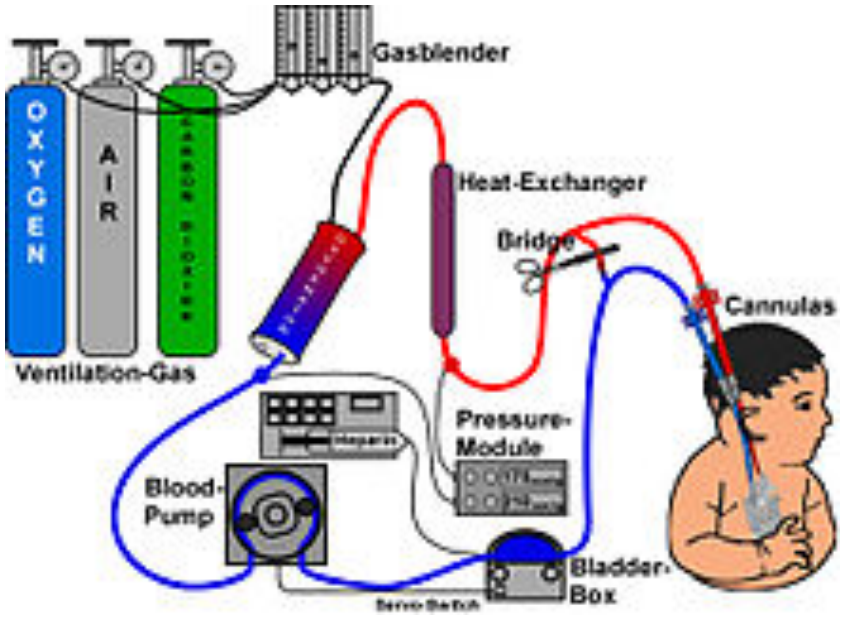


Figure 8 : Exemple d'un circuit d'ECMO

1.2.4. ECMO Veino-veineuse

En raison de l'implantation des canules, l'ECMO VV n'assiste que les poumons et participe aux échanges gazeux. Une telle stratégie peut être mise en place en réanimation lors de Syndromes de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), notamment lorsqu'ils sont réfractaires à la ventilation mécanique classique (avec une hypoxie et une hypercapnie persistante) (13–15). L'ensemble des indications est résumé dans le **tableau 2** (16).

Hypoxémie réfractaire	$PaO_2/FiO_2 < 6,5$ kPa avec $FiO_2 > 80\%$ pendant plus de trois heures	Malgré une optimisation de la ventilation mécanique protectrice (VT < 6 ml/kg PP, Pplat < 30 cmH_2O) et recours aux thérapeutiques adjonctives habituelles (NO, décubitus ventral, ventilation HFO, almitrine)
	$PaO_2/FiO_2 < 10$ kPa avec $FiO_2 > 80\%$ pendant plus de six heures	
Hypercapnie réfractaire	pH < 7,25 pendant plus de six heures	Malgré augmentation de la FR jusqu'à 35/min résultant de la réduction du VT et de la PEEP pour Pplat ≤ 32 cmH_2O
Conditions additionnelles	Pathologie réversible et/ou transplantable Durée de ventilation mécanique < 7 jours	

FiO_2 : fraction inspirée en O_2 ; FR : fréquence respiratoire ; NO : monoxyde d'azote ; HFO : oscillation à haute fréquence ; PP : poids prédit ; PaO_2 : pression partielle artérielle en O_2 ; Pplat : pression plateau ; PEEP : pression positive de fin d'expiration ; VT : volume courant.

Tableau 2 : Indications de l'ECMO VV (16)

Classiquement, une canule veineuse fémorale permet le drainage du sang désoxygéné au niveau de la veine cave inférieure.

La réinjection du sang oxygéné et réchauffé est effectuée par canulation jugulaire jusqu'à l'entrée de l'oreillette droite. (**Figure 9**)

L'objectif est d'atteindre un débit théorique entre 2,5 et 5 L/min et une saturation en dioxygène supérieure à 80%, comme cela avait été proposé par les équipes de Zapol et al en 1979 lors d'une étude prospective randomisée sur 9 centres, le sang oxygéné par ECMO se mélangeant au sang pauvrement oxygéné par la fonction pulmonaire restante (17).

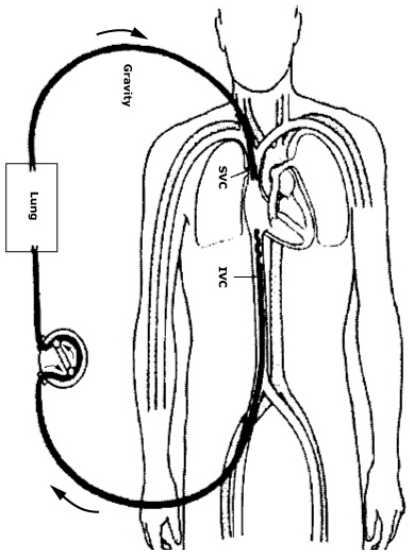


Figure 9 : Implantation des canules en ECMO VV

1.2.5. ECMO Veino-artérielle

Cette technique consiste à assister à la fois le cœur et les poumons. Elle est mise en place lors de chocs cardiogéniques réfractaires d'étiologie médicale tels que l'infarctus du myocarde ou les intoxications aiguës par des substances cardiotoxiques (18–20). Elle est aussi envisagée lors de l'échec du sevrage de CEC en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque conventionnelle ou d'une transplantation cardiaque (21). L'ensemble des indications est résumé en **tableau 3** (16).

Choc cardiogénique réfractaire médical	De novo	• Infarctus étendu • Myocardite fulminante • Intoxication aux cardiotropes • Insuffisance valvulaire aiguë • CM dilatée, ischémique, valvulaire • Malgré traitement par substances inotropes et vasoactives + IABP
	Sur cardiomyopathie chronique	
	+ instabilité majeure ou arythmies malignes réfractaires	
Choc cardiogénique postcoronarographie	Dissection TC, IVA	
	Rupture AP	
Choc cardiogénique postcardiotomie	Echec de sortie de CEC	Malgré traitement par substances inotropes et vasoactives + IABP
	Bas débit cardiaque aux soins intensifs	
Arrêt cardiaque	Infarctus massif	Avec • ACR < 5 min ou en présence de témoins débutant une réanimation efficace • Massage cardiaque efficace • $ETCO_2 \geq 1{,}5$ kPa • Low-Flow ≤ 100 minutes • TV, TP, FV • Intoxications cardiotropes • Hypothermie ≤ 32°C
	Embolie pulmonaire	
	Hypothermie	
	Intoxication aux cardiotropes	
	Traumatisme thoracique	
	Arythmies malignes	

ACR : arrêt cardiorespiratoire ; IVA : artère interventriculaire antérieure ; IABP : ballon de contre-pulsion intra-aortique ; Low-Flow : bas débit ; CM : cardiomyopathie ; CEC : circulation extracorporelle ; FV : fibrillation ventriculaire ; $ETCO_2$: fraction expirée de CO_2, évaluée après 20 minutes de réanimation médicalisée ; TV : tachycardie ventriculaire ; TP : torsade de pointe ; TC : tronc commun ; AP : artère pulmonaire.

Tableau 3 : Indications de l'ECMO VA (16)

Dans ce dernier cas, les canules sont souvent insérées en intra-thoracique. Le sang est prélevé directement au niveau de l'oreillette droite et est réinjecté au niveau de l'aorte thoracique ascendante.
Un exemple d'installation intra thoracique est schématisé dans la **figure 10**.

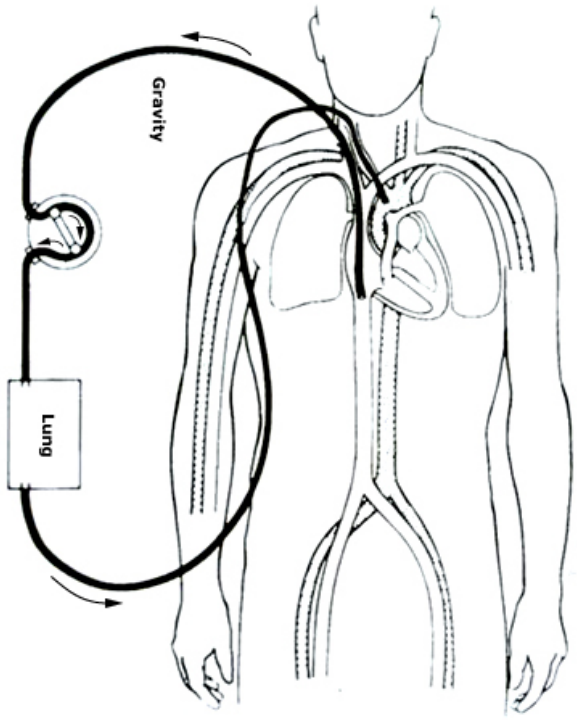


Figure 10 : Implantation de l'ECMO VA

Dans la grande majorité des cas, notamment dans les chocs cardiogéniques médicaux, une implantation fémoro-fémorale transcutanée sera préférable avec une canule de sortie au niveau de la veine fémorale et une canule de réentrée au niveau de l'artère fémorale commune (22). Dans ce cas un cathéter de reperfusion est inséré au niveau de l'artère fémorale superficielle afin de pallier au risque d'ischémie du membre inférieur induit par l'installation d'une canule de gros calibre sur le membre.
Lors de cette prise en charge, le débit cible se situe entre 2,5 et 7-8 L/min et une saturation en dioxygène complètement assurée par l'ECMO soit environ 95% (17).
Quel que soit le type d'implantation (VV ou VA) il est obligatoire de mettre en place une anticoagulation efficace afin d'éviter tout risque de thrombose avec une cible biologique mesurée par le TCA entre 2 et 3.

1.3. LES COMPLICATIONS LIEES AUX ECMO

Lors de la mise en place de solutions thérapeutiques aussi invasives, une attention toute particulière est portée sur les risques de complications potentiellement létales (23–27).

Les complications peuvent être de deux origines distinctes :

- Liées à l'intervention en elle-même ;
- Liées à la technique de l'ECMO et au type de matériel utilisé.

Les complications les plus retrouvées sont synthétisées dans le **tableau 4** (16).

Hémorragies majeures	• Hémorragie cérébrale • Tamponnade • Perforation VCI/VCS • Hémorragie fémorale, dissection
Thomboembolies	• Accident vasculaire cérébral (AVC) • Pulmonaire
Infections (relatives au dispositif)	
Ischémie de la jambe	Si absence de shunt, coudure, obstruction
Mécanique (circuit)	Si oxygénateur/tubulure/pompe défectueux
Hémolyse	Si Hb plasmatique > 100 mg/l
Recirculation	Si interdistance canules veineuses insuffisante
Syndrome cave supérieur	Si canule jugulaire obstructive
Syndrome d'hyperdébit	Si shunt de reperfusion trop grand
Collapsus de reperfusion	Si ischémie trop prolongée levée brutalement
Syndrome Arlequin	Si compétition ECMO fémorale – débit cardiaque propre hypoxique
Œdème pulmonaire aigu	Si surcharge ventriculaire gauche, valve aortique fermée

Tableau 4 : Complications de l'ECMO

1.3.1. Les complications suite à l'intervention chirurgicale

Ces complications sont liées directement à l'implantation de canules de façon prolongée et sont de deux types.

Un risque infectieux d'une part : une infection nosocomiale se développant sur les canules au niveau fémoral ou thoracique pourrait entrainer une septicémie grave nécessitant un remplacement des canules, voire la prise en charge d'un choc septique.
Une antibioprophylaxie doit être instaurée et une surveillance particulière doit être mise en place, et ce de manière systématique. Biffi et al présentaient en 2017 dans International Journal of Antimicrobial Agent une étude montrant une récurrence de 10 à 12% des cas d'infections durant les ECMO. (28)

D'autre part, les complications hémorragiques sont parmi les complications les plus fréquemment observées. En 2016, Aubron et al publiaient dans Annals of intensive care sur les risques d'hémorragies durant l'ECMO (29) en précisant que dans leurs études dénombrant 149 ECMO, 60% s'étaient compliquées d'au moins un saignement. Ils sont retrouvés au point d'insertion des canules dans 37% des cas et nécessitent une révision chirurgicale pour contrôler la position des canules et réaliser une hémostase sur site.
Lorsque les canules sont implantées par voie thoracique, une hémorragie peut entrainer soit une tamponnade (dans 17% des cas) soit un saignement important par les drains thoraciques.
Ici encore, une révision chirurgicale devra être pratiquée en urgence et la suspension des traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires devra être envisagée.

1.3.2. Les complications liées à la technique ECMO

Ces risques de complications sont induits par la machine elle-même.

Le risque thrombotique est le premier à être envisagé. Ce risque est dû à la capacité du sang à coaguler lorsqu'il se trouve en dehors du compartiment vasculaire. Il va réagir au contact des tubulures de la même manière que lors d'une brèche vasculaire : par l'activation de la voie extrinsèque de l'hémostase et le déclenchement de l'agrégation plaquettaire aboutissant à la formation d'un caillot.
C'est pour éviter ce phénomène, qui gênerait l'écoulement normal du sang dans la machine et pourrait induire la formation d'un embole létal, que les tubulures de l'ECMO sont recouvertes d'héparine et qu'une héparinothérapie haute dose est maintenue en continu chez ces patients.

Une autre complication induite directement par la technologie utilisée est l'hémolyse.
Elle est due aux turbulences provoquées par la pompe de l'ECMO qui détruit les globules rouges. Cette déglobulisation importante peut entrainer une anémie massive pouvant nécessiter des transfusions fréquentes voire un remplissage volumique important, entrainant à leur tour des sur-complications telles que des accidents transfusionnels ou des œdèmes, d'autant plus lorsque l'ECMO est maintenue sur une longue durée.
Une thrombopénie peut aussi être observé pour les mêmes raisons mais aussi par contact prolongé avec la membrane de l'oxygénateur favorisant l'apparition de caillots de fibrine.

1.3.3. Surveillance

Afin d'éviter ces complications potentiellement létales, une surveillance particulière est par ailleurs mise en place de manière pluriquotidienne par l'équipe médicale et paramédicale. De plus, une équipe spécialisée de perfusionnistes (ou praticiens en circulation extracorporelle) veille au bon fonctionnement du matériel une fois par 24h. (30)
Le perfusionniste peut être un infirmier ou un médecin diplômé, formé spécifiquement pour l'activité de surveillance de circulation extracorporelle. Cette formation comprend au moins un an de formation théorique et pratique dans un stage agréé, validé par un Diplôme Universitaire (DU).

Parmi les points particulièrement vérifiés par les équipes : le bon fonctionnement de la machine, les dépôts de fibrine et la présence de caillots sur la membrane de l'oxygénateur, de caillots au niveau des canules ou de la tête de pompe, de saignements ou de signes d'inflammation cutanée au niveau des points d'insertions des canules, le débit de la pompe, et les signes cliniques (urines porto) et biologiques (bilirubine) d'hémolyse.

1.4. LES DIFFERENTS TYPES DE POMPE POUR ECMO

Actuellement l'AP-HM a référencé deux types de technologies d'assistance mécanique pour la mise en place de l'ECMO VA.

Outre les consoles différentes, il s'agit d'une différence dans la technologie des pompes utilisées qui a amené le référencement de ces deux produits : pompe centrifuge pour le système Cardiohelp® et pompe à lévitation magnétique pour le système Centrimag®.

1.4.1. Les pompes centrifuges : exemple du Cardiohelp®

Le système Cardiohelp® (Maquet®, Inc. Wayne, NJ, USA) est un système cœur-poumon portatif adapté au transport des patients au sein de l'hôpital, ou entre centres hospitaliers pour les transports par ambulance ou hélicoptère.

En effet, la console en elle-même est portative et bénéficie d'une batterie lithium-ion d'une capacité de 90 min. De plus, la pompe reste actionnable manuellement via une manivelle en cas de coupure énergétique prolongée. Un autre élément rend ce système portatif, puisque le bloc pompe intègre l'oxygénateur à membrane ce qui rend tout le système beaucoup plus compact. (**Figure 11**)

Cette compacité est néanmoins à nuancer par l'ajout obligatoire d'un module réchauffeur et d'obus de gaz permettant l'oxygénation du sang et l'évacuation du dioxyde de carbone (CO_2).



Figure 11 : Console Cardiohelp® et bloc pompe/oxygénateur (Maquet Inc® Wayne, USA)

La pompe utilisée est une pompe centrifuge : son mode de fonctionnement est celui d'une turbine. La roue est composée de pales ou lames tournant à très haute vitesse. Le sang entre au centre de la roue et est éjecté à haute pression à la périphérie de la roue qui constitue l'orifice de sortie de la pompe, directement vers l'oxygénateur à membrane. (**Figure 12**)

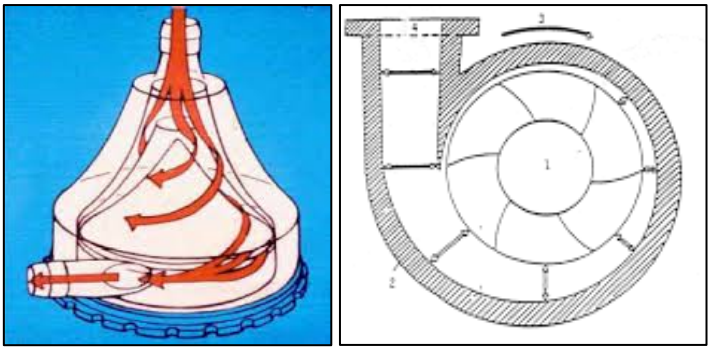


Figure 12 : Principe de fonctionnement d'une pompe centrifuge

L'ensemble des caractéristiques de cette pompe est présenté dans le **tableau 5**.

En 2018, une étude a comparé les fonctionnements de différents systèmes utilisant des pompes centrifuges (31). Afin de les comparer, Undar et al. ont établi un modèle complexe de circulation en laboratoire afin de mesurer en temps réel la pression impulsée par les systèmes dans le circuit, mais aussi l'énergie hémodynamique générée par les systèmes. Sur ce modèle, les auteurs n'ont pas pu montrer de supériorité d'un système par rapport à un autre. En prenant en compte la compacité du système Cardiohelp® et sa légèreté, les auteurs ont conclu à la supériorité de ce système tout en insistant sur le fait que des tests cliniques seraient nécessaires pour conclure définitivement.

Notons aussi que ce type de pompe ne peut être utilisé sur de longues périodes sans un changement fréquent du bloc pompe/oxygénateur car l'oxygénateur à membrane est intégré. En moyenne, un changement tous les 7 jours est préconisé en cas d'utilisation prolongée.

	CARDIOHELP®	**CentriMag®**
Débit sanguin	0 - 9,9 L/min	0 – 9,9 L/min
Vitesse de rotation	0 – 5500 rpm	0 – 5000 rpm
Volume de la pompe	31 mL	32 mL
Pression en sortie de pompe	0 – 600 mm Hg	0 – 750 mm Hg

Tableau 5 : Caractéristiques de la pompe centrifuge Cardiohelp® et de la pompe à lévitation magnétique du Centrimag®.

L’AP-HM s’est dotée de cette technologie suite à la pandémie H1N1.

Les circuits complets ont ainsi été référencés le 20/01/2011, premièrement dans une indication de prise en charge des Syndromes de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA) en canulation veino-veineuse puis plus largement dans les assistances cardio-respiratoires avec une canulation veino-artérielle.

1.4.2. Les pompes à lévitation magnétique : Centrimag®

Le système Centrimag® est commercialisé par la société Thoratec®.

Ce système ne présente pas un design compact comme c'est le cas pour le Cardiohelp® (**Figure 13**) et l'oxygénateur à membrane n'est pas intégré au système. Il est donc nécessaire de brancher en ligne un oxygénateur à membrane additionnel tel que le Quadrox-ID® de chez Maquet®. L'ensemble des caractéristiques de ce système peut être retrouvé dans le **tableau 5**.



Figure 13 : Console du système Centrimag® de chez Thoratec®.

La principale caractéristique différenciant ce système par rapport à ses concurrents vient de la pompe à lévitation magnétique. Le principe de base est similaire au fonctionnement d'une pompe centrifuge, le sang entrant toujours au centre d'une roue équipée de lames éjectant le sang à haute pression à la périphérie de la roue. Néanmoins ici la roue n'est pas entrainée par un palan inséré au centre de la roue mais par un champ magnétique maintenant la roue en lévitation au centre de la pompe (**Figure 14**).

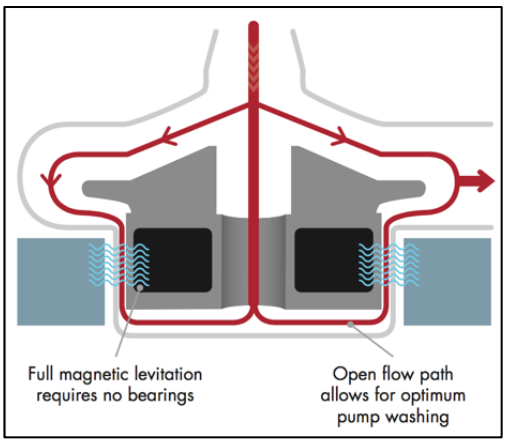


Figure 14 : Principe de fonctionnement d'une pompe à lévitation magnétique

L'intérêt avancé par le laboratoire vis-à-vis de cette technologie est que l'absence de joints, paliers ou valves élimine les zones de stase du sang, élargit les voies de passage du sang et facilite le nettoyage de la pompe, limitant la turbulence dans la pompe. Enfin, tout cela permettrait de diminuer les complications telles que l'hémolyse.

Afin de déterminer le taux d'hémolyse induit par l'utilisation de l'ECMO, une mesure de l'hémoglobine libre est communément utilisée. D'après une étude pilotée par le laboratoire (32), l'utilisation de Centrimag® permet une réduction de 30% du taux d'hémoglobine plasmatique libre par rapport à la norme de l'industrie. (**Figure 15**)

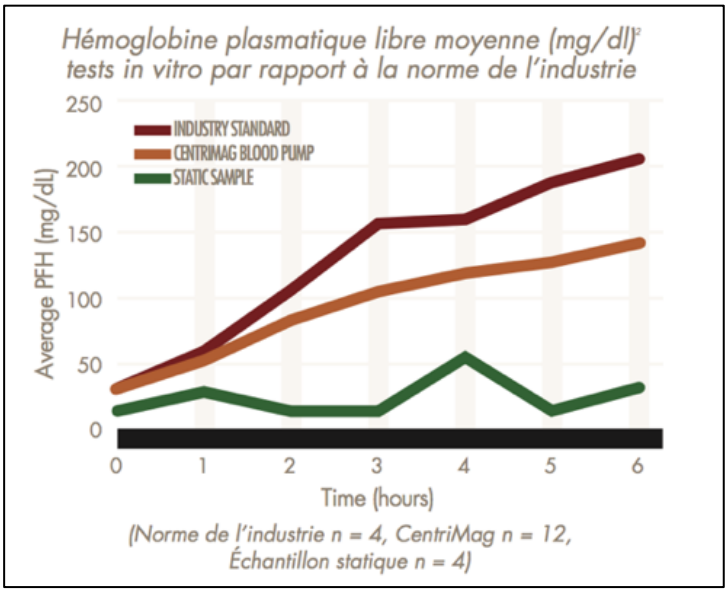


Figure 15 : Différences de taux d'hémoglobine libre entre les standards de l'industrie des pompe ECMO (rouge), la pompe Centrimag® (orange) et un échantillon statistique (vert)

Une étude mise en avant par le laboratoire montre un taux d'hémolyse relativement bas (5% d'hémolyse) lors d'une étude multicentrique (7 centres) mais avec une cohorte de patients relativement faible (38 patients) et avec une durée moyenne de maintien du système de 13 jours. Cette étude dirigée par John et al et parue en 2011 dans The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (33) conclue que le Centrimag® est une solution à court terme viable, tout en insistant sur le fait que ces résultats sont préliminaires.

Une étude rétrospective allemande dirigée par Nersesian a comparé l'utilisation de différentes techniques et technologies chez des patients en choc cardiogénique (34). Le **tableau 6** résume les différences constatées par les auteurs. Ils concluent que le système à lévitation magnétique devrait minimiser le potentiel de friction et ainsi diminuer les forces de cisaillement sur les cellules sanguines afin de limiter l'hémolyse. Lors de cette étude, 37 patients ont bénéficié d'une assistance ventriculaire gauche et 69 d'une assistance ventriculaire droite. S'ils ont conclu à l'utilisation du Centrimag® comme étant une alternative viable pour une durée prolongée chez ce type de patient, ils insistent sur le fait que l'exclusion des patients était dépendante du type de technique, qu'il s'agissait d'un essai monocentrique et surtout que les patients bénéficiant du Centrimag® avaient un risque de décès plus important en raison d'une atteinte cardiaque plus grave. De plus, cette étude n'a pris en compte que les taux de survie sans prendre en compte les complications, la qualité de vie ou la récupération du patient à long terme.

Parameters	ECLS	Impella 5.0	IABP	CentriMag	Tandem Heart
Insertion	Percutaneous	Percutaneous, arterial access	Percutaneous	Sternotomy	Percutaneous/ septal puncture
Max flow (L/min)	7	5–5.5	No	9.9	4.5–5
Circulatory support (%)	75–100	30–100	15	75–100	30–60
Anticoagulation	High	Very low	Very low	Moderate	High
Peripheral vascular injury	Low	Moderate	Very low	Low	Low
Pump mechanism	Centrifugal	Axial	Pneumatic	Centrifugal	Centrifugal
Recommended duration of use	7 days	10 days	Days–weeks	30 days	14 days
Risk of hemolysis	Low	Low	Very low	Very low	Low

ECLS, extracorporeal life support; IABP, intra-aortic balloon pump.

Tableau 6 : Comparatif entre différentes techniques et systèmes pour l'assistance ventriculaire gauche à court terme.

Une équipe américaine dirigée par Chen a publié en février 2019 dans Artificial Organs un article concernant l'étude de dysfonctionnements plaquettaires induits par l'utilisation d'assistances circulatoires mécaniques (35). Cette équipe a utilisé une pompe Centrimag® afin de démontrer que les effets de cisaillement dus aux lames du rotor (et ce même si la pompe était à lévitation magnétique) pouvaient dégrader les plaquettes de deux manières. D'une part, le contact répété avec une surface non biologique provoque une activation plaquettaire qui augmente l'adhésion des plaquettes au fibrinogène et peut induire un risque de thrombose important. C'est dans cet objectif qu'un traitement prophylactique par antiagrégant plaquettaire est fréquemment utilisé chez ces patients. D'autre part, la pompe Centrimag® induit la perte des récepteurs GPIV et GPIbα ce qui diminue l'adhésion des plaquettes au collagène et au facteur von Willebrandt (vWF) et tend à augmenter le risque hémorragique chez ces patients Dans cette étude, il a donc été démontré que les pompes Centrimag® comme les autres pompes centrifuges pouvaient dégrader les cellules sanguines en raison des forces de cisaillement induites par la vitesse de rotation des pales.

Une méta-analyse publiée en mars 2019 par une équipe iranienne a tenté de comparer les différents systèmes d'ECMO en termes économiques et cliniques (36). Au total, seulement 7 études ont pu être incluses dans cette méta-analyse (sur 1316 entrées éligibles). Seules deux études rétrospectives comparaient le système Centrimag® et le système Cardiohelp®.

Les critères de comparaison comprenaient :

- Efficacité clinique : étaient pris en compte HR-QOL (Health Related Quality of Life), QALY (Quality-adjusted life year), taux de mortalité, taux de survie sous ECMO, taux de survie total et taux de survie après arrêt de l'ECMO.
- Sécurité : basée sur la technologie, les alarmes disponibles, mais aussi les effets indésirables telles qu'hémolyse, ischémie des membres inférieurs, insuffisance rénale, thrombose, complications neurologiques et hémorragies.
- Coût : principalement le coût par patient.

En termes de sécurité, aucune différence particulière n'a pu être mise en avant entre Cardiohelp® et Centrimag® et la survie à 30 jours était la même quel que soit le système considéré. L'étude n'avait cependant été faite que sur 11 patients et le texte intégral n'est pas accessible, ni sur les bases de données classiques, ni en contactant directement les auteurs.

Quel que soit le type d'étude, le coût par traitement est toujours supérieur avec Centrimag® par rapport à Cardiohelp®.

2. PROBLEMATIQUE

2.1. UTILISATION DES ECMO EN CARDIOLOGIE

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde et la deuxième cause de mortalité en France (la première pour les femmes). Malgré une baisse constante de la morbi-mortalité imputée à ce groupe de pathologies, notamment grâce à la politique de santé publique mais aussi aux avancées médicales, ces maladies restent à l'origine de 140 000 décès par an. (37)

Parmi celles-ci, le choc cardiogénique présente un taux de mortalité particulièrement important à court terme. Le choc cardiogénique est une défaillance de la pompe cardiaque qui va en premier lieu se traduire par une augmentation des pressions de remplissage et une diminution du débit cardiaque.
Les mécanismes de régulation vont se mettre en marche tels qu'une tachycardie, la sécrétion de catécholamine et une vasoconstriction (entrainant l'augmentation des résistances vasculaires périphériques). Tout ceci concourt à une diminution drastique de la pression artérielle et ainsi de la micro-perfusion, propre à favoriser l'hypoxie tissulaire et ainsi une défaillance multi-viscérale.
Un syndrome inflammatoire peut aussi être observé, dû à la cause primaire du choc cardiogénique. L'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF-α) qui en résulte peut majorer l'état de choc par la diminution de la contractilité du muscle cardiaque et du débit dans les artères coronaires. (38)

La cause la plus fréquente de choc cardiogénique est l'infarctus du myocarde étendu. Les autres causes peuvent être les myocardites aiguës, les fuites valvulaires aiguës (rupture de cordage de la valve mitrale, endocardite infectieuse avec destruction valvulaire), le choc post cardiotomie, les rejets aigus de greffe cardiaque et les chocs septiques sévères.

La prise en charge classique d'un tel trouble est basée sur:

- L'augmentation de la contractilité cardiaque est obtenue par l'administration d'un traitement inotrope positif par voie intraveineuse (dobutamine) ;
- La correction d'une hypovolémie par une épreuve de remplissage ;
- En cas de signe de surcharge, un diurétique de l'anse peut être prescrit (furosémide) ;
- Si une hypotension artérielle réfractaire s'installe, il sera possible de remplacer la dobutamine par de l'adrénaline qui présente une action α et β-agoniste (39) ;
- lors des infarctus du myocarde notamment, la mise en place temporaire d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique permet d'augmenter la pression coronaire et de diminuer la consommation en dioxygène du muscle cardiaque. En effet, ce ballon se gonfle lors de la diastole et se dégonfle lors de la systole permettant ainsi de maintenir la pression intra-aortique.

En cas d'échec des stratégies précédentes, le choc cardiogénique devient réfractaire. L'indication d'ECMO VA peut être alors posée s'il existe a priori une possibilité de récupération myocardique ou un projet de transplantation cardiaque ou d'assistance de longue durée.

Les suites de la prise en charge dépendront des options disponibles et de l'indication initiale :

- Maintien de l'assistance en l'attente de récupération dite « *bridge to recovery* », l'objectif étant de suppléer le cœur sur une période courte (quelques jours). Une telle situation se présente lors des myocardites aiguës, les cardiopathies toxiques (dont médicamenteuses), la cardiopathie du post-partum, les chocs cardiogéniques post-infarctus du myocarde et post-CEC ;
- L'assistance est maintenue en l'attente d'une prise de décision ultérieure en fonction de l'évolution du patient lors de la stratégie dite de « *bridge to decision* » ;
- La mise en place d'une assistance définitive (type cœur artificiel) lors d'une stratégie dite de « *bridge to bridge* » ou « *destination therapy* ». L'objectif est ici la suppléance cardiaque chez des patients pour qui la transplantation cardiaque est contre-indiquée (en raison de l'âge, des comorbidités, des néoplasies…) mais chez qui le maintien d'une assistance permettrait l'amélioration de leur survie et de leur qualité de vie en leur évitant des hospitalisations à répétition pour décompensation cardiaque.
- En l'attente d'une transplantation cardiaque dans le cadre d'une stratégie « *bridge to transplantation* ». Il s'agit de la stratégie nécessitant la plus longue période d'assistance, puisqu'elle nécessite d'attendre l'obtention d'un greffon disponible et compatible. Néanmoins, les résultats des transplantations sont actuellement plus favorables après la mise sous assistance, le patient étant stabilisé, plutôt qu'effectuées en urgence lorsque le patient présente des défaillances multi-viscérales. (40).

2.2. ÉTAT DE DISPONIBILITE DES GREFFONS CARDIAQUES

Pour de nombreux patients dont la fonction cardiaque est trop altérée, la seule solution thérapeutique viable sur le long terme semble être la greffe cardiaque.

Cette possibilité se heurte cependant à la disponibilité des greffons qui ne peuvent être prélevés que chez un patient décédé et greffés dans un temps imparti très court (4 à 6h) limitant la zone géographique et les circonstances de la mort. En effet, si pour les autres organes les donneurs peuvent être en état de mort cérébrale, le prélèvement peut aussi être fait « à cœur arrêté » c'est-à-dire consécutif à un arrêt cardiaque jugé irréversible. Dans ce cadre, les donneurs sont classés selon la classification de Maastricht (**tableau 7**) et une assistance circulatoire peut être mise en place afin de maintenir la perfusion des tissus lors de la préparation de la greffe.

Une telle disposition est bien entendu impossible pour une greffe cardiaque, réduisant d'autant les donneurs potentiels.

Catégorie de Maastricht	Définition
I	personnes qui font un arrêt cardiaque en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée et qui sont décédées à l'arrivée des secours qualifiés
II	personnes qui font un arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés, aptes à réaliser un massage cardiaque et une ventilation mécanique efficaces, mais dont la réanimation ne permettra pas une récupération hémodynamique
III	personnes pour lesquelles une décision d'arrêt de soins thérapeutique ou de limitation thérapeutique est prise en raison du pronostic des pathologies et nécessitera une prise en charge en réanimation
IV	personnes décédées en mort encéphalique qui font un arrêt cardiaque irréversible au cours de la prise en charge en réanimation
V	personnes décédées par euthanasie (uniquement en Belgique et aux Pays-Bas)

Tableau 7 Classification de Maastricht des donneurs dit "à cœur arrêté"

C'est dans ce cadre que l'agence de biomédecine étudie la cinétique liée aux greffes, dont la greffe cardiaque, afin de permettre l'évolution des pratiques et d'analyser les comportements sociétaux.

Le recensement des greffes et de la liste d'attente entre 2011 et début 2017 est observable sur le **tableau 8**. On peut donc suivre une évolution favorable du nombre de patients greffés par an tout en maintenant constant le nombre d'inscrits sur la liste d'attente de greffe. Une telle évolution peut être expliquée par des améliorations constantes des techniques de transplantation et de suivi des patients, ainsi qu'une amélioration de la détection précoce des donneurs potentiels.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Liste d'attente							
- malades restant en attente au 1er janvier de chaque année	281	298	321	334	359	378	328
dont malades en attente au 1er janvier et en CIT	54	71	79	104	107	114	91
Part des malades en CIT parmi les malades en attente au 1er janvier	19%	24%	25%	31%	30%	30%	28%
- nouveaux inscrits dans l'année	515	530	546	570	621	573	
- décédés dans l'année	62	65	76	77	79	79	
- sortis de la liste d'attente	38	45	47	45	52	67	
- dont sortis de la liste d'attente pour aggravation	14	14	18	14	18	19	
Greffes	398	397	410	423	471	477	
Greffes (pmh)	6,1	6,1	6,2	6,4	7,1	7,1	

Tableau 8 : Recensement du nombre de greffes cardiaques et de la liste d'attente de 2011 à début 2017 par l'Agence de Biomédecine.

C'est toujours dans ce bilan d'activité de greffe de 2016 (41) que l'agence de biomédecine présente l'évolution des principaux indicateurs de pénurie de greffon. Cette évolution peut être mesurée en rapportant le nombre de patients sur la liste d'attente au nombre de greffes effectuées. C'est ainsi que nous pouvons observer un maintien entre 2011 et 2016 de ce rapport à 2 patients en attente pour un greffon. (**tableau 9)**

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nouveaux inscrits pour un greffon	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2
Candidats en attente au 1er janvier pour un greffon	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Candidats en attente au 1er janvier pour un greffon hors malade en CIT	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,6
Total candidats pour un greffon	2	2,1	2,1	2,1	2,1	2

CIT : Contre indication temporaire

Tableau 9 : Évolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe cardiaque.

Néanmoins comme montré sur le **tableau 10**, la situation semble se dégrader depuis 2017 et particulièrement en 2018, le nombre de greffes ayant diminué de plus de 5% par rapport à 2016 à nombre d'inscrit en liste d'attente constant.

	2014	2015	2016	2017	2018
Greffes cardiaques	423	471	477	467	450

Tableau 10 : Mise à jour du nombre de greffe pour 2017 et 2018 par l'Agence de Biomédecine.

Dans son rapport d'activité de 2018 (42), l'agence de biomédecine n'incrimine pas les changements de législation. En effet, c'est à cette période que le législateur renforce le consentement présumé et permet la déclaration de non-consentement via internet. En effet, l'opposition au don d'organe de la population n'a pas augmenté depuis cette loi, l'agence présente une tendance à la baisse (33% en 2016, 30,5% de refus en 2018).

En revanche, la mise en place d'un dispositif efficace de secours aux personnes atteintes d'accidents vasculaires cérébraux a permis une diminution du taux de mortalité de 15% diminuant par la même occasion le nombre de donneurs potentiels en situation de mort encéphalique.

Si l'agence de biomédecine propose une diversification des sources de greffons en se focalisant sur les donneurs vivants et les donneurs classés Maastricht II et III afin de palier à cette diminution pérenne pour les autres types de greffe, de telles solutions ne sont pas envisageables actuellement en France.

Devant la pénurie de plus en plus marquée de greffons cardiaques, une répartition nationale des greffons est réalisée par l'intermédiaire de l'agence médicale de médecine. Chaque patient mis sur liste de greffe se voit attribuer un score dit « le Score-Coeur » qui évolue en fonction de l'état clinique et biologique du patient, permettant ainsi une attribution la plus équitable possible avec un taux de survie post greffe le mieux optimisé.
Malgré cela, le délai d'attente de greffon reste important, même pour les patients sous ECMO obtenant le score maximal. Les patients sous ECMO en « bridge to tranplant » peuvent actuellement attendre plusieurs semaines avant d'être greffés, ce qui n'est pas sans conséquences avec des risques d'hémolyse, de saignement, de transfusion, d'infection, ...

2.3. DEMANDE DE REFERENCEMENT A L'AP-HM

Dans le cadre d'une pénurie de greffon, les patients attendent parfois plusieurs mois sur liste d'attente, voyant leur état se dégrader. Une telle dégradation nécessite parfois de recourir à une assistance dans une stratégie de « *bridge to transplantation* ». La mise en place de l'assistance cardiaque dans cette stratégie thérapeutique permet donc la stabilisation du patient sur des périodes allant de quelques semaines à plusieurs mois, augmentant les chances de succès de la greffe.

C'est pour cette raison et afin de permettre la mise en place de cette assistance de longue durée tout en diminuant le risque d'hémolyse lié à l'ECMO que le service de Chirurgie cardiaque adulte de l'hôpital de la Timone (AP-HM, Marseille) a demandé le référencement du Centrimag® fin 2017. (**Annexe 1**)

Lors de cette demande de référencement, il était avancé que la technologie par lévitation magnétique Centrimag® permettait une diminution de l'hémolyse donc une diminution des transfusions et une nécessité de changement de circuit faible à inexistante contre un changement de circuit tous les 5 à 7 jours actuellement. De plus, il était précisé que sur les 50 à 70 assistances réalisées à la Timone, seules 7 à 10 nécessitaient un maintien prolongé.
Tout ceci devait concourir, pour un surcoût modéré (3 950€ TTC pour Centrimag® contre 3 550€ TTC pour Cardiohelp®), à permettre un bénéfice important pour la santé des patients.

Cette demande a été défendue devant le comité de référencement des dispositifs médicaux stériles du COSEPS (COmité de SEcurisation des Produits de Santé) de l'AP-HM du 29 janvier 2018 et y a reçu un avis favorable. (**Annexe 2**)
Cet avis permet la signature d'un contrat de marché avec le fournisseur, permettant au pharmacien de l'établissement de passer commande du matériel nécessaire et ainsi de traiter les premiers patients.

Les hôpitaux publics sont astreints au code des marchés publics. Dans ce cadre afin de pouvoir référencer un nouveau produit ou service ou de renouveler un contrat, la mise en place d'un appel d'offre est obligatoire. Il doit être publié officiellement, une phase d'essai doit être mise en place et le résultat de l'appel d'offre doit être justifié et officiellement annoncé.
Cette procédure est longue et parfois peu adaptée aux obligations hospitalières (ou au type de produit/service visé).
Afin de permettre un accès rapide aux dernières technologies parfois très spécifiques, des procédures particulières existent de manière à pouvoir effectuer un référencement sans concurrence ni publicité. C'est le cas lorsque l'opérateur est le seul à pouvoir répondre aux besoins de l'acheteur, pour des raisons techniques ou pour des raisons d'exclusivité liées à la propriété intellectuelle.

En ce qui concerne le référencement du Centrimag®, l'objectif étant de référencer une tête de pompe à lévitation magnétique, nous nous placions dans la situation où Thoratec® était le seul à proposer cette technologie. L'utilisation de cette console nécessite l'achat de circuits à usage unique, spécifiques de cette machine. Il s'agit ici d'un marché dit « captif » ou exclusif lié à la propriété intellectuelle, ne nécessitant pas de mise en concurrence ou de publicité.

3. MISE EN PLACE DE L'ETUDE

3.1. OBJECTIFS

Les recherches bibliographiques effectuées lors de ce travail et mesurant le bénéfice réel du Centrimag® vis-à-vis du risque d'hémolyse se sont montrées très faibles et peu convaincantes.
De plus, les études présentées par le laboratoire et mises en avant lors de la demande de référencement manquent de puissance et d'objectivité.
Il en va de même lorsque l'on centre la recherche sur la comparaison entre Cardiohelp® et Centrimag®.

L'objectif principal de cette étude était de pouvoir déterminer le bénéfice réel de Centrimag® sur la prise en charge des patients pour qui le maintien sous assistance circulatoire prolongée est indispensable.

Pour ce faire, nous souhaitions effectuer une étude comparative entre les patients placés sous Centrimag® et les patients placés sous Cardiohelp® afin de pouvoir déterminer le bénéfice apporté par cette nouvelle technologie.
L'objectif secondaire était d'effectuer une analyse de coût de ces deux stratégies afin de pouvoir déterminer l'impact économique de cette nouvelle approche.

3.2. RECRUTEMENT DES PATIENTS

L'un des objectifs de cette étude étant de mesurer l'impact de cette nouvelle technologie sur la prise en charge des patients adultes en cardiologie dans notre hôpital, le recrutement des patients a commencé à partir du dépôt de la demande de référencement au 01 janvier 2018 et a été clôturé au 31 août 2019, en recherchant systématiquement tous les patients ayant bénéficié d'une ECMO VA en cardiologie.

La collecte de l'identité des patients a été effectuée, après autorisation du chef de service, auprès des perfusionnistes en relevant la traçabilité écrite de leur suivi quotidien.

Un fichier Excel® (Microsoft®) d'anonymisation a été créé regroupant les noms, prénoms, dates de naissance et numéros d'hospitalisation.
Ce fichier ayant pour objectif de garantir l'anonymat des patients durant l'étude et de permettre la levée d'anonymat en cas de recherche d'informations complémentaires est resté sur les serveurs sécurisés de l'hôpital.

3.3. MISE EN PLACE DU QUESTIONNAIRE ET RECUEIL DES DONNEES

Afin de faciliter le recueil et l'accès aux données et puisque la sécurité de l'identité des patients était assurée par l'anonymisation préalable, il a été décidé la mise en place d'un questionnaire électronique par l'application gratuite Google form® (Google®) permettant la génération automatique de données sous forme de classeur Excel® facilitant leur analyse.

Ce questionnaire a été divisé en plusieurs partie :

- L'identité du patient comportant le numéro d'anonymat permettant de retrouver le patient grâce à la clef d'anonymisation, le sexe, l'IMC (Indice de Masse Corporelle), l'âge, les dates d'entrée et de sortie d'hospitalisation ;
- Le type de pompe utilisée, sa durée d'utilisation, la nécessité de changement de circuit, et l'indication de pose ;
- Un bilan de médication permettant de relever les informations sur les anticoagulants, les antiagrégants et les antiinfectieux ;
- Un point sur les complications les plus fréquemment décrites (hémorragies, thromboses, infections, arythmies, Accidents Vasculaires Cérébraux/encéphalopathies, hémolyses, embolies gazeuses et thrombopénies). Afin de grader l'importance de ces complications dans la prise en charge des patients, une échelle de valeur numérique de gravité a été mise en place, s'étalant de 0 à 5 :
    - 0 signifie absence de complication ;
    - 1, 2 et 3 signifient l'apparition de la complication avec une importance croissante de la prise en charge nécessaire (par exemple, une transfusion ponctuelle ou des transfusions quotidiennes) ;
    - 4 signifie qu'une reprise chirurgicale (ou changement de circuit) avec passage au bloc opératoire a été nécessaire ;
    - 5 signifie une imputabilité directe de la complication dans le décès du patient.
- Le devenir du patient est estimé de manière immédiate par quatre modalités (décès, récupération ou sevrage, greffe, cœur artificiel) et à plus long terme selon deux modalités (décès et sortie d'hospitalisation).

L'intégralité du questionnaire est disponible en **Annexe 3**.

Le recueil de ces données a été rendu possible par l'accès à la traçabilité papier du suivi perfusionniste, l'accès au dossier du patient via le logiciel Axigate® (Malta Informatique SARL) et l'accès à toutes les prescriptions du patient via le logiciel d'aide à la prescription Pharma® (Computer Engineering®).

4. RESULTATS

4.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Le nombre d'ECMO posés à des patients de plus de 18 ans entre le 01 janvier 2018 et le 31 août 2019 et surveillés par l'équipe de perfusionnistes de l'hôpital de la Timone est de 285.

Parmi ceux-ci, 145 ont bénéficié d'une technologie utilisée uniquement par voie veino-veineuse, incompatible avec une assistance cardiaque.

Enfin parmi les 140 patients restant, 20 patients ont bénéficié d'une assistance dans le cadre d'une indication autre qu'en cardiologie ramenant la cohorte à 120 patients. (**Figure 16**)

Parmi les patients ayant bénéficié d'une assistance par Cardiohelp® en VA dans une indication autre que cardiologique, des indications dans le SDRA, des greffes hépatiques et bipulmonaires, des pneumopathies ont été retrouvées.

De la même manière, les patients exclus ayant bénéficié d'une ECMO avec une canulation veino-veineuse présentaient principalement des indications de la sphère pulmonaire (grippes, légionellose, SDRA, pneumopathie, mucoviscidose, emphysème, BPCO, fibrose).

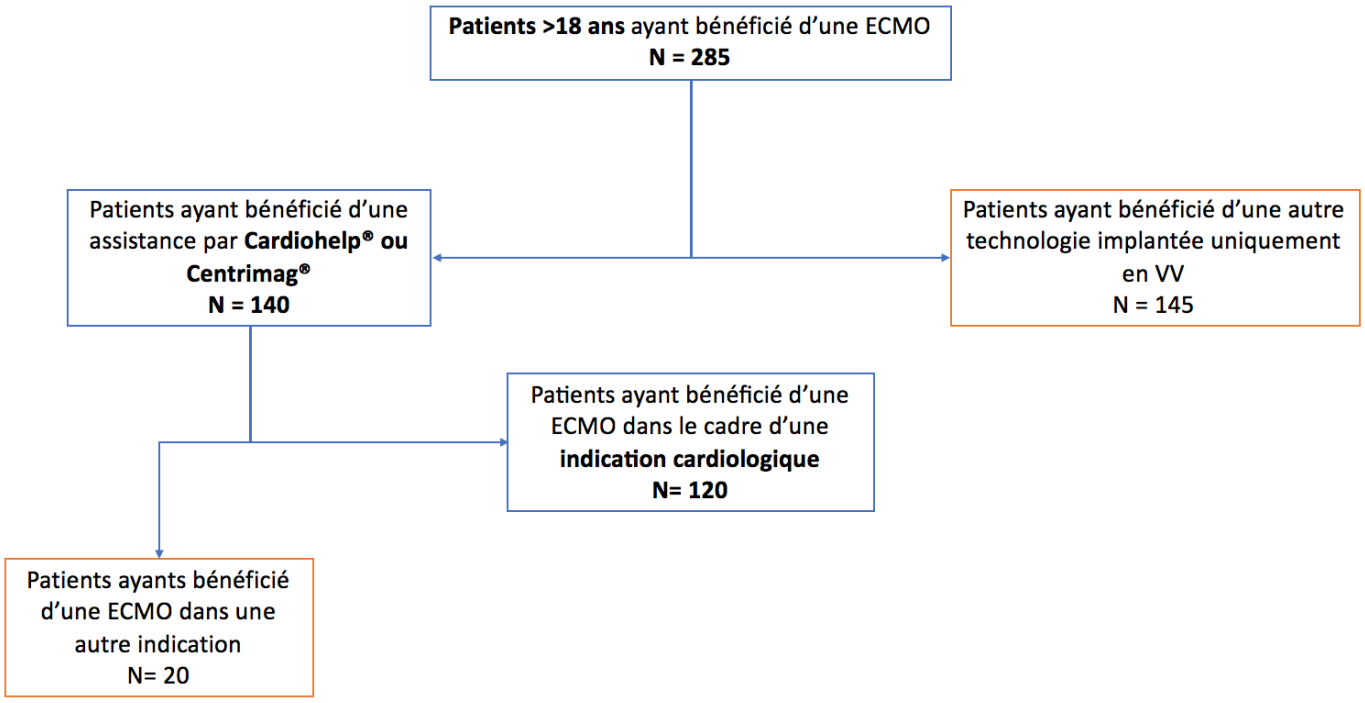


Figure 16 : Arbre décisionnel d'inclusion

Parmi cette cohorte de 120 patients, 97 sont des hommes (soit 80,8%) et 23 sont des femmes (soit 19,2%). (**Figure 17**)

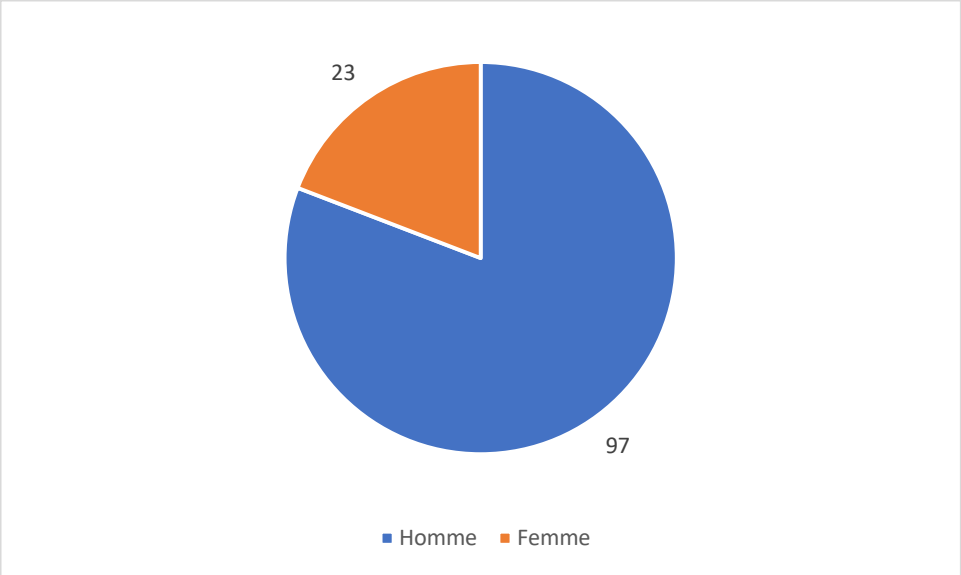


Figure 17 : Répartition Homme/Femme exprimé en nombre de patient

La répartition des âges des patients est très hétérogène en fonction du sexe.

En effet, chez les hommes, une majorité de patients se répartit dans la tranche d'âge [50 ;55[ans.

Chez les femmes, la répartition est moins homogène avec un premier pic autour de [35 ;40[ans et un autre entre 55 et 75 ans. (**Figure 18**)

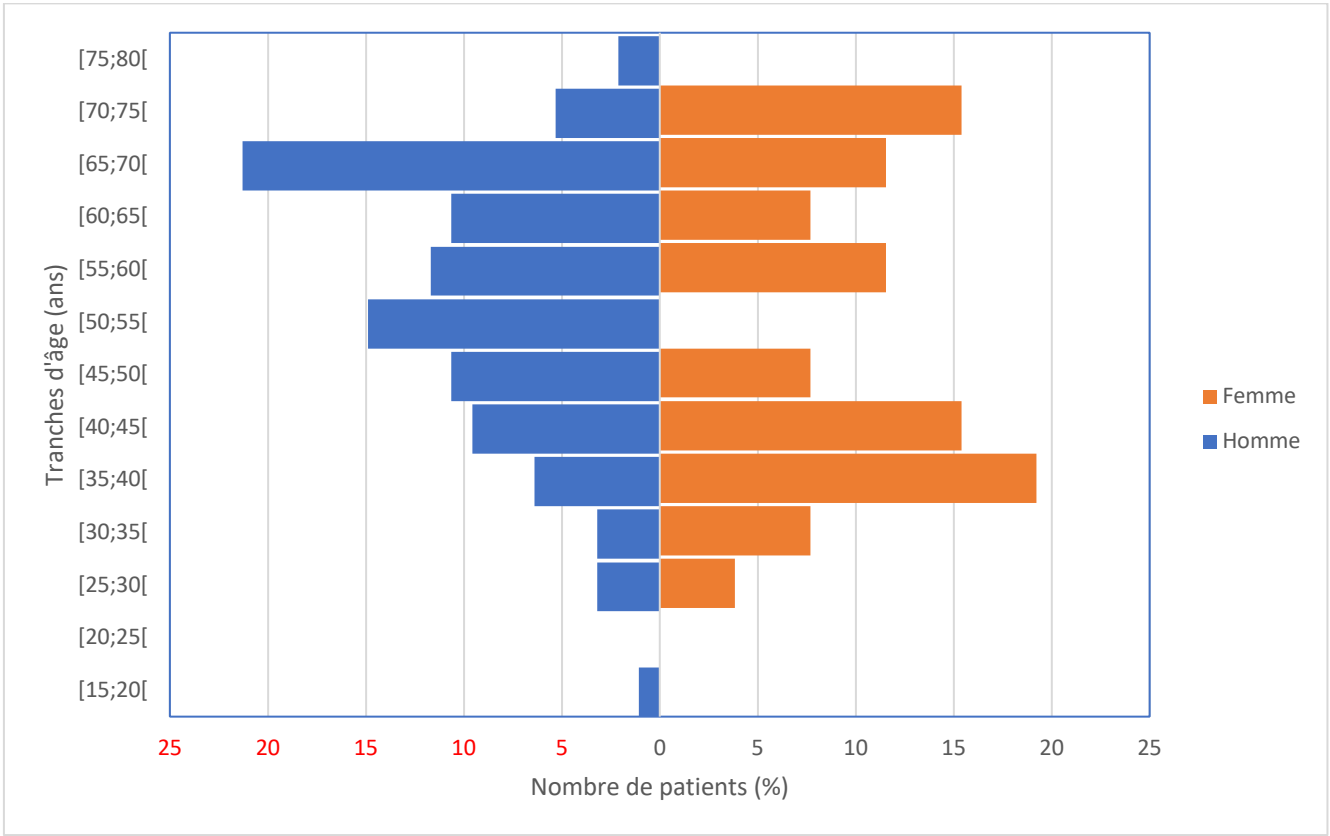


Figure 18 : Pyramide des âges

En ce qui concerne les caractéristiques physiques des patients, lorsque l'on se concentre sur l'IMC, (Indice de Masse Corporelle) qui est un facteur de risque important de développement de pathologies cardiaques, les patients se répartissent autour de deux pics distincts : un pic isolé dans les IMC compris entre [20 ;22[et un bloc plus homogène de patient entre un IMC 24 et 32. (**Figure 19**)

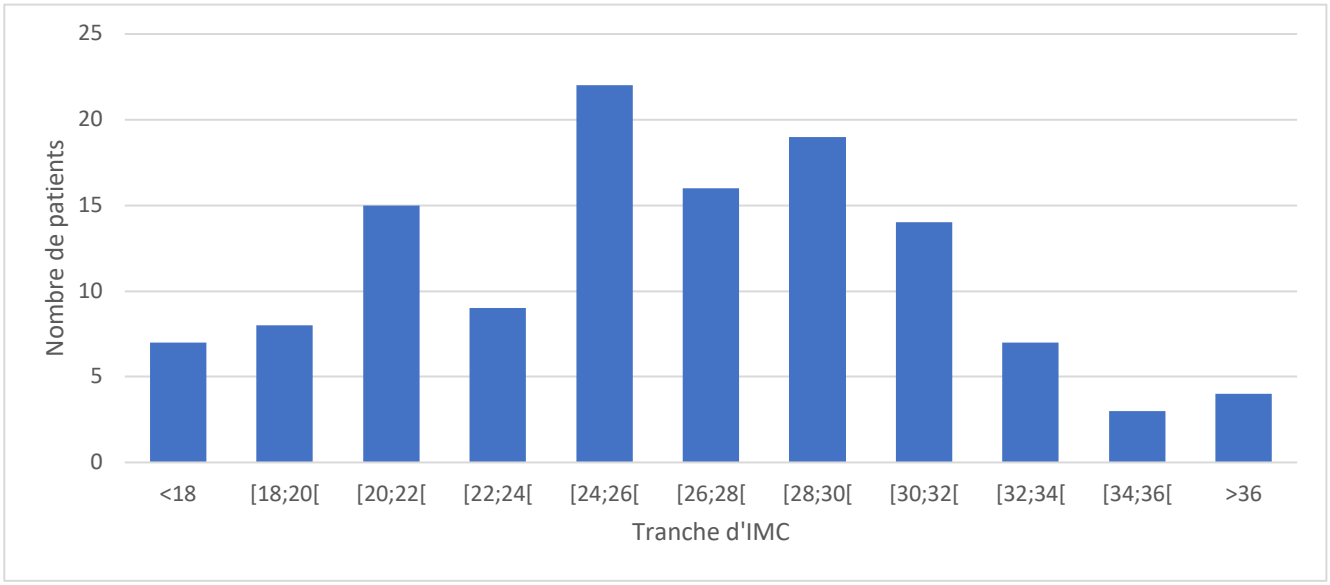


Figure 19 : Répartition des patients par tranches d'IMC (Indice de Masse Corporelle)

En ce qui concerne les indications ayant entrainé la mise en place de cette assistance, les patients n'ayant pas pu être sevrés d'une CEC et les patients victimes d'un arrêt cardiorespiratoire (ACR) sont majoritaires (24,2% et 23,1%). Les patients avec une décompensation cardiaque représentent 20,83% des cas.

Si toutes les indications amenant à la pose d'une ECMO peuvent potentiellement permettre l'inscription des patients sur la liste d'attente des greffes, seuls 5% de toute la cohorte ont bénéficié d'une ECMO afin d'être stabilisés en attendant un greffon.(**Figure 20**)

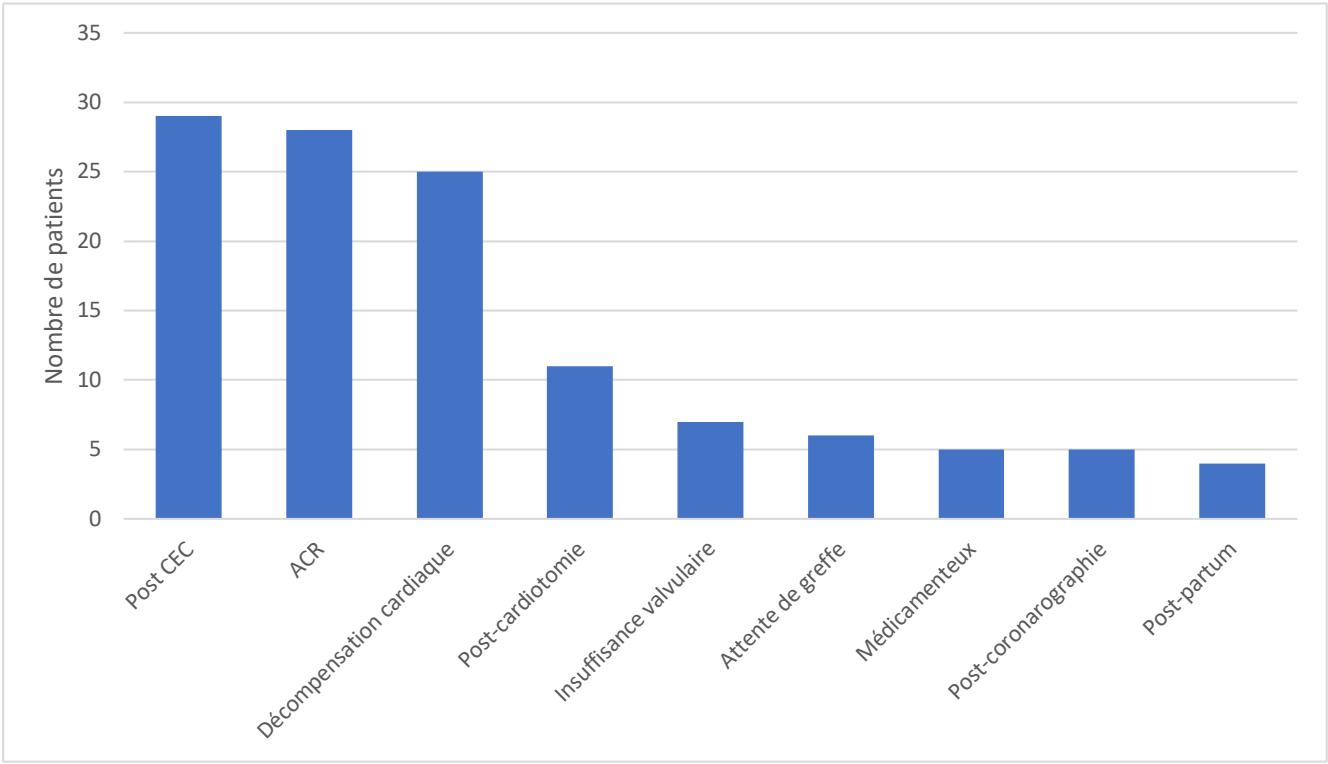


Figure 20 : Répartition des patients en fonction de l'indication de pose d'ECMO

Le choc cardiogénique est un syndrome qui peut avoir plusieurs causes primaires, telles que la toxicité des chimiothérapies anticancéreuses, parmi lesquelles les anthracyclines et les anticorps monoclonaux utilisés dans le cancer du sein (pertuzumab, trastuzumab) représentant 6,1% des cas dans notre étude, les chocs liés au post-partum (4,1%), à une endocardite (6,1%) et enfin les chocs sur cardiomyopathie qui concernent 83,7% des chocs observés dans notre cohorte.

Lors du recueil des données, nous avons pu observer une divergence entre l'utilisation annoncée lors de la demande de référencement et l'utilisation réelle dans notre établissement.
En effet, la demande initiale précisait que les patients en attente de greffe nécessitant une mise sous assistance prolongée bénéficieraient du Centrimag®.

En réalité, les patients ayant pu bénéficier de Centrimag® sont les patients stabilisés sous Cardiohelp®, nécessitant une assistance prolongée et dont la mise en place d'un oxygénateur est rendue inutile par une fonction respiratoire résiduelle suffisante.

Tous les patients de notre cohorte ont donc reçu une Cardiohelp® en première intention, et 6 d'entre eux ont pu passer sur une Centrimag® en prévision d'une utilisation prolongée, avec une capacité pulmonaire suffisante pour s'affranchir d'un oxygénateur à membrane et de l'apparition d'une hémolyse importante, contre-indiquant le maintien du Cardiohelp® chez ce patient.

Parmi ces patients, 3 avaient présenté un choc cardiogénique (dont un suite à une chimiothérapie par anthracycline), 1 une décompensation cardiaque, 1 était en attente de greffe et le dernier patient n'avait pu être sevré de CEC lors de sa greffe cardiaque.

Les durées d'hospitalisation se révélant très variables en fonction de l'indication, il en va de même pour la durée d'assistance. (**Tableau 11**)

	ACR	**Choc cardiogénique**	**Post-CEC**	**Décompensation cardiaque**	**Attente de greffe**	**Autres**
Durée d'hospitalisation En heure	307,7±473,0	746,2±546,0	964,5±627,2	1125,5±1042,5	2067,4±1251,4	672,0±744,0
Durée de l'assistance En heure	95,5±150,7	400,2±1098,1	231,7±186,4	1022,4±2044,0	454,4±318,6	55,3±74,6

Tableau 11 : **Durée d'hospitalisation et d'assistance par Cardiohelp® en heure (moyenne±écart-type)**

En effet, les patients hospitalisés pour Arrêt Cardio-Respiratoire se révèlent être ceux qui bénéficient du temps d'hospitalisation et d'assistance.
Nous pouvons aussi voir que si les patients en attente de greffe bénéficient du temps d'hospitalisation le plus long, le temps d'ECMO est relativement court.
A contrario, les patients placés sous assistance suite à une décompensation cardiaque bénéficient en moyenne d'une hospitalisation et d'un temps d'assistance plus longs.

En ce qui concerne les patients placés sous Centrimag®, ils ont bénéficié d'une assistance d'une durée de 337,5±904,6h durant une hospitalisation de 1590,4±904,7h. Tous les patients ayant bénéficié d'un Centrimag® avaient été placé sous Cardiohelp® au préalable, en moyenne durant 416,4±155,9h. (**Figure 21**)

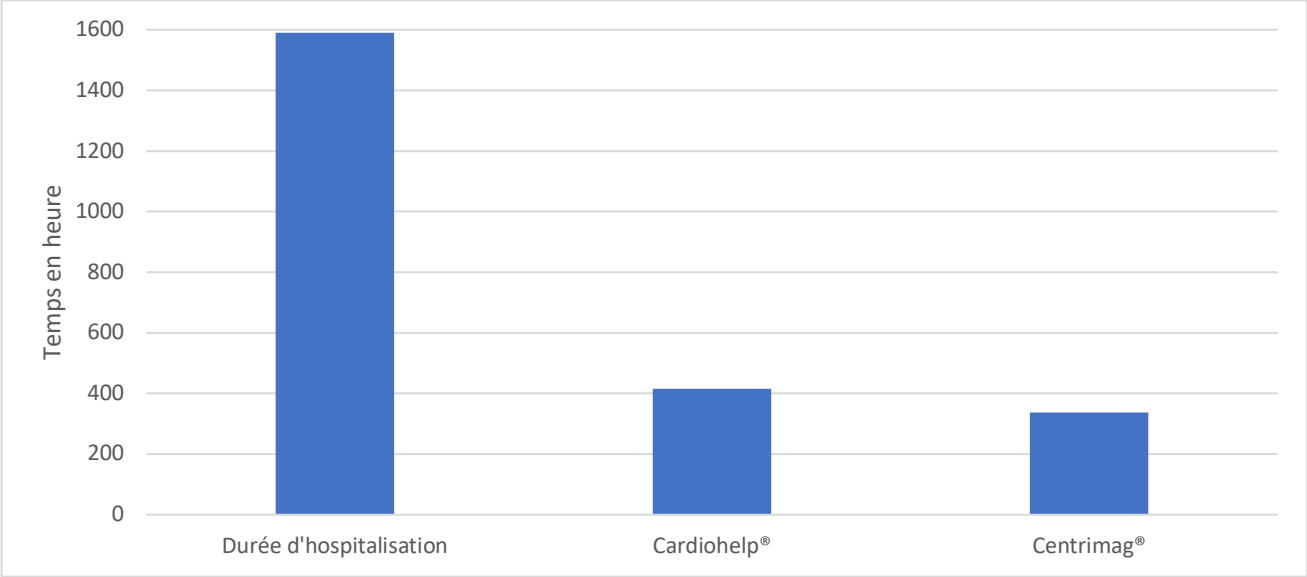


Figure 21 : Comparatif du temps passé sous Cardiohelp® et sous Centrimag® par rapport au temps total d'hospitalisation chez les patients ayant bénéficié du Centrimag®

4.2. COMPLICATIONS

Sur la durée totale de l'étude, aucune arythmie ni aucune complication cérébrale (type Accident Vasculaire Cérébrale ou encéphalopathie) n'a été décrite.

En ce qui concerne les autres complications, elles ont toutes été observées à des fréquences et des gravités variables, mais aucune n'a été observée de manière systématique. (**Figure 22**)
Parmi les plus fréquemment observées, la thrombopénie est retrouvée dans 62,5% des cas. La gravité reste néanmoins faible, ne nécessitant que la transfusion de concentrés plaquettaires. Parmi tous ces cas, seul un cas a révélé la présence d'anticorps anti-PF4, signe biologique d'un mécanisme immunologique à l'origine de la Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH) nécessitant la modification de la stratégie anticoagulante.

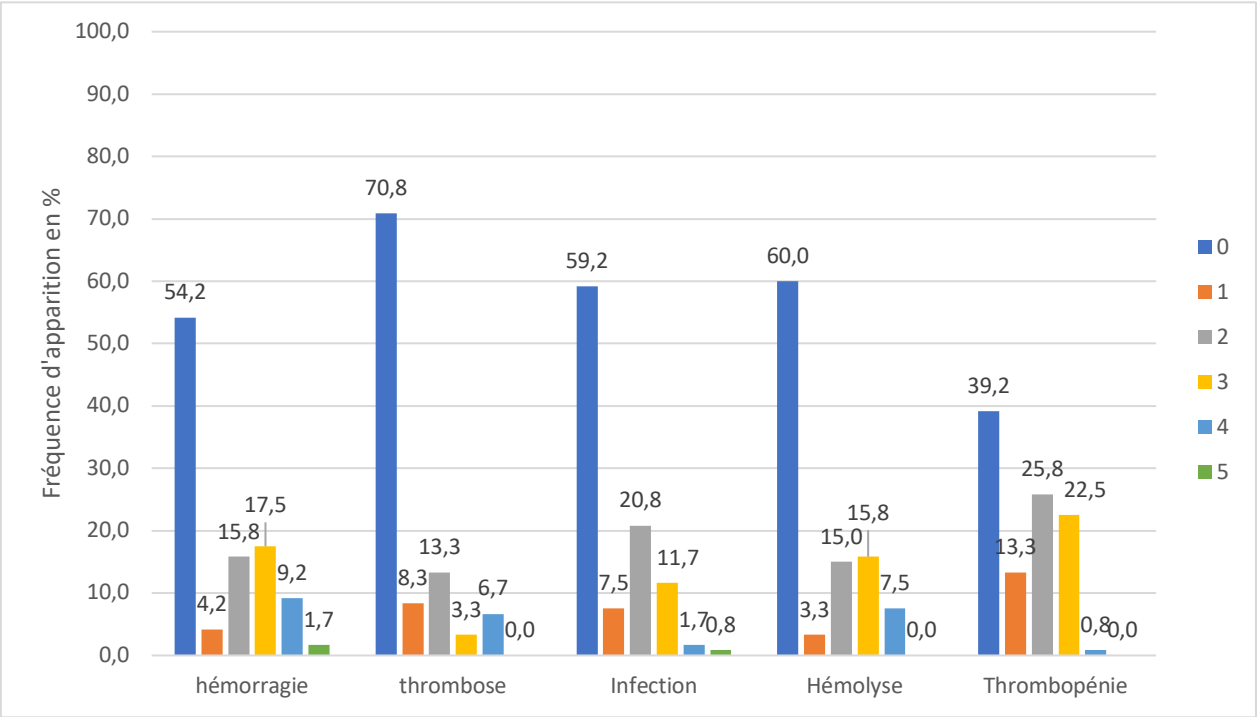


Figure 22 : Complications et leur gravité (de 0 à 5) observées chez les patients sous Cardiohelp®

Les complications hémorragiques sont ensuite retrouvées dans 48,3% des cas avec une majorité de cas solubles avec une simple cautérisation du site hémorragique, mais quelques cas (9,2%) ont nécessité une reprise chirurgicale. Il en va de même pour les infections qui ont nécessité une reprise avec changement de canule et circuit dans 1,7% des cas.

Des thromboses ont été observées dans 31,7% des cas nécessitant dans la plupart des cas une thrombolyse chimique et un changement de circuit dans 6,7% des cas.

Enfin, des cas d'hémolyses ont pu être observés (41,7% des cas) ne nécessitant majoritairement que la transfusion de concentrés globulaires de manière ponctuelle (15%) voire de manière répétée (15,8%).
Le changement de circuit s'est révélé nécessaire dans 7,5% des cas. Enfin, une situation particulière a entrainé le passage de Cardiohelp® vers Centrimag® en raison d'une hémolyse précoce et excessive. En moyenne, cette hémolyse est observée au bout de 156,9±52,4h.

Les complications observées sous Centrimag® sont du même ordre, des hémorragies ne nécessitant pas de reprise chirurgicale ont été observées dans 33,3% des cas, il en est de même pour les complications infectieuses et thrombotiques. Un cas d'hémolyse très précoce (48h après la mise en place de Centrimag®) nécessitant une transfusion a été observé.
Enfin une diminution du taux de plaquettes a été observée dans 50% des cas, mais cette diminution ne nécessitait qu'une surveillance et n'a abouti qu'à une abstention thérapeutique. (**Figure 23**)

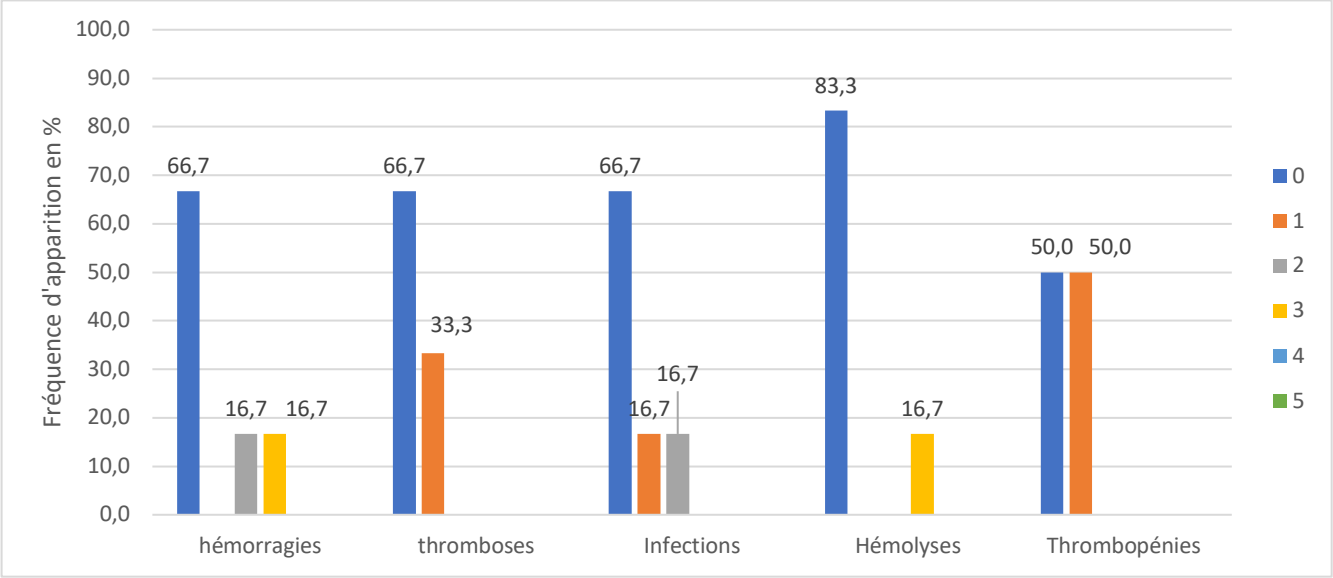


Figure 23 : Complications et leur gravités observées chez les patients sous Centrimag®

4.3. TRAITEMENTS

La stratégie médicamenteuse mise en place afin de palier ou de prévenir les complications liées à l'ECMO ou liées à la pathologie initiale peut être divisée en trois catégories, liées aux grandes familles pharmacologiques dont sont issus les médicaments utilisés.

Les anticoagulants

Ils sont eux-mêmes divisés en sous-catégories : les héparines qui peuvent être non fractionnées (HNF) ou de bas poids moléculaire (HBPM) et les inhibiteurs directs de la thrombine.

Dans le cadre de l'ECMO, une anticoagulation par HNF est systématiquement recommandée. Elle a été mise en place chez 93 de nos patients.

La majorité ont eu de l'héparine sodique (par voie intraveineuse), d'autres sont passés en voie sous cutanée avec l'héparine calcique (44 patients).

L'utilisation d'HBPM (enoxaparine, tinzaparine) est principalement effectuée en prévention secondaire de l'accident initial (infarctus du myocarde ou choc cardiogénique).

Les posologies observées en moyenne sont conformes à l'AMM (autorisation de mise sur le marché), la variabilité observée est due à l'adaptation des doses en fonction de la mesure de l'activité anti-thrombotique par le TCA. (**Tableau 12**)

Enfin, l'arrêt des HNF et le passage à des anticoagulants inhibiteurs directs de la thrombine lors d'une suspicion de TIH de type II a été réalisé chez 7 patients.

La stratégie anticoagulante sous Centrimag® poursuivait la stratégie utilisée sous Cardiohelp®. C'est ainsi qu'un patient a été placé sous argatroban et que 5 autres patients ont conservé un traitement par héparine sodique (à 15UI/kg/h) pendant toute la durée de l'ECMO, une stratégie préventive par enoxaparine (4000UI par jour) a ensuite été mise en place chez tous les patients sevrés.

Les antiagrégants plaquettaires

Ce sont des médicaments permettant l'inhibition de l'activation plaquettaire. Ils concourent à la réduction du risque thrombotique.

Tous les patients ayant reçu un antiagrégant ont reçu de l'acide acétylsalicylique à dose faible. En revanche, ils ne sont que 49% à avoir bénéficié d'une stratégie antiagrégante. Parmi ceux-là, 33% ont bénéficié d'une bithérapie avec du clopidogrel et 10% avec du ticagrelor. La décision de mise en place de cette stratégie ne semble pas directement en lien avec l'indication initiale de pose d'ECMO puisque 30% des échecs de sevrage de la CEC, 13% des arrêts cardiorespiratoires (ACR) et 50% des chocs cardiogéniques ont reçu une stratégie antiagrégante.

En revanche, 100% des patients ayant reçu une greffe n'ont pas bénéficié de cette stratégie.

Enfin parmi les patients sous Centrimag®, 3 ont bénéficié d'une antiagrégation par acide acétylsalicylique (à 75mg) dont un en bithérapie avec le clopidogrel.

Tableau 12 : Traitements anticoagulants et antiagrégants observés chez les patients sous ECMO

Médicament	Indications	doses prescrites	Nombre de patient traité	Nombre de jour de traitement
Traitements anti-coagulants				
Enoxaparine (Lovenox®)	**Prévention** de la maladie thromboembolique en cas de chirurgie à risque thromboembolique élevé	4000 UI anti-Xa en une injection par jour	25	7,1±6,8
	Curatif de la thrombose veineuse profonde, de l'infarctuse du myocarde	100 UI anti-Xa/kg en deux injections par jour	14	6,9±6,1
Héparine sodique	**Curatif** de l'infarctus du myocarde, de la thrombose veineuse profonde **Préventif** : Coagulation du circuit de circulation extra-corporelle	13,45±4,45 UI anti-Xa/kg/h	ù	12,8±11,3
Héparine calcique (Calciparine®)	**Prévention** de la maladie thromboembolique en cas de chirurgie à risque thromboembolique élevé **Curatif de l'i**nfarctus du myocarde, de la thrombose veineuse profonde	252,4±91,2 UI anti-Xa/kg/jr	44	13,4±13,3
Danaparoïde sodique (Orgaran®)	**Préventif** des manifestations thromboemboliques en cas de TIH de type II	750 puis 1250 puis 2750 UI anti-Xa	1	15
Argatroban (Arganova®)	Anticoagulation en cas de TIH de type II	5,7±1,8 mg/kg/min	6	7,5±4,5
Tinzaparine (Innohep®)	**Préventif de la** thrombose veineuse profonde	175 UI anti-Xa/kg	1	15
Traitements antiagrégants plaquettaires				
Acide acétylsalycilique (Kardegic®, Aspirine protect®)	**Prévention** secondaire de la morbi-mortalité pour cause cardiovasculaire	100 mg IV puis 75 mg PO	59	17,3±16,3
Clopidogrel (Plavix®)	**Prévention** des évènements liés à l'athérothrombose en association avec l'acide acétylsalycilique en cas d'infarctus du myocarde	dose d'attaque 300 mg puis 75 mg par jour	20	19,0±15,6
Ticagrelor (Brilique®)	**Prévention** des évènements liés à l'athérothrombose en association avec l'acide acétylsalycilique en cas d'infarctus du myocarde	dose d'attaque 180 mg puis 90 mg deux fois par jour	6	20,5±19,7

Les antiinfectieux

Cette partie de la stratégie médicamenteuse bénéficie de la plus grande variabilité interindividuelle. En effet, pas moins de 35 molécules différentes ont été utilisées sur les sujets de la cohorte, réparties en antibiotiques, antifongiques, antivirales voire antiparasitaires en fonction des raisons de l'initiation de ces traitements.

Certains de ces traitements réservés à l'usage hospitalier ont été très largement prescrits au cours de la prise en charge des patients tels que la pipéracilline/tazobactam (retrouvé sur 50,3% des ordonnances), le linézolide (45%) ou le meropenem (26%). (**Figure 24**)

La répartition des antiinfectieux chez les patients sous Centrimag® est sensiblement la même. (**Figure 25**)

En ce qui concerne le nombre de lignes de prescription, assez étonnamment il n'y a aucune corrélation apparente entre le nombre de lignes et le temps passé sous ECMO. (**Figure 26**)

En revanche, l'indication pour laquelle l'ECMO a été posée influe sur le nombre de ligne de prescription (**Figure 27**).

En effet, les patients victimes d'un ACR ont en moyenne pu bénéficier de 2,1 lignes d'antiinfectieux (avec un écart-type de 2,6) là où les patients en attente de greffe ont en moyenne eu 7,0±4,5 médicaments antiinfectieux durant la totalité de leur hospitalisation. Les patients ayant subi un choc cardiogénique (3,2±2,9), n'ayant pu être sevrés d'une CEC (4,5±2,4) ou après une décompensation cardiaque (4,2±2,4) ont un nombre similaire de lignes de prescription.

Enfin, les patients placés sous Centrimag® présentent un nombre moyen de lignes de prescription d'antiinfectieux de 5,8±2,3 lignes.

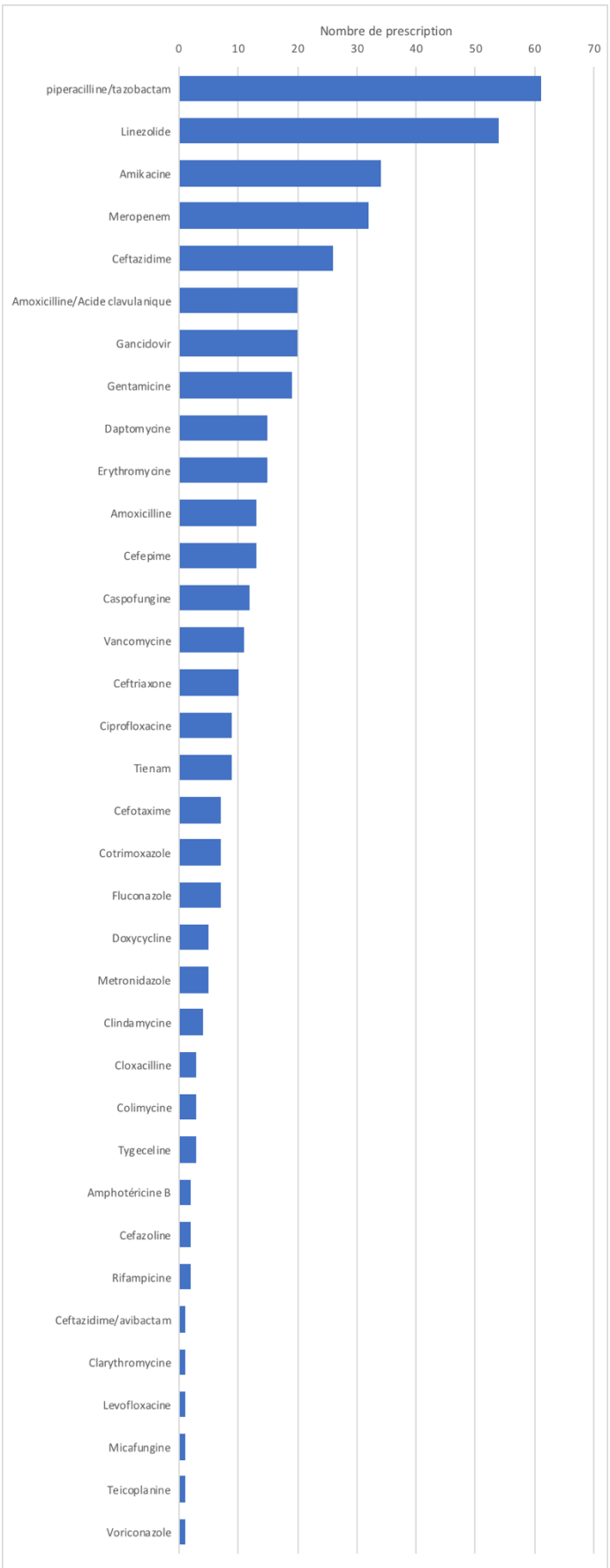


Figure 24 : Nombre de prescriptions d'antiinfectieux chez les patients sous Cardiohelp®

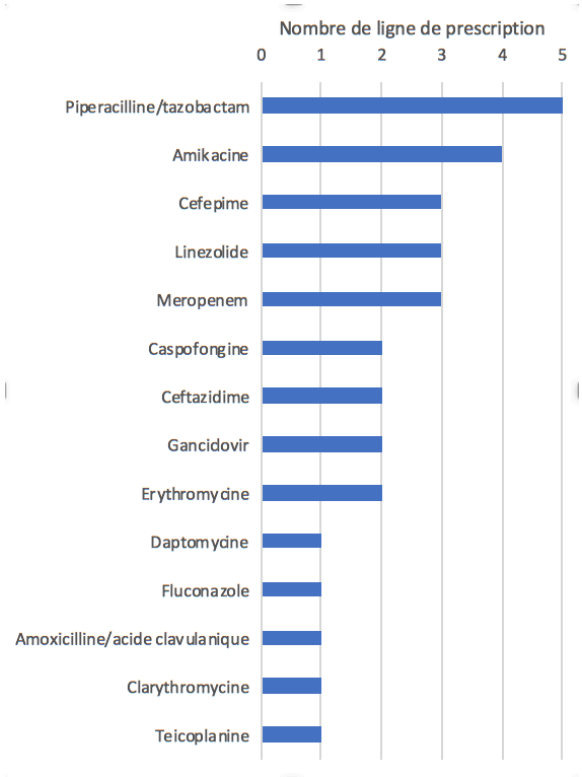


Figure 25 : Nombre de prescriptions d'antiinfectieux chez les patients sous Centrimag®

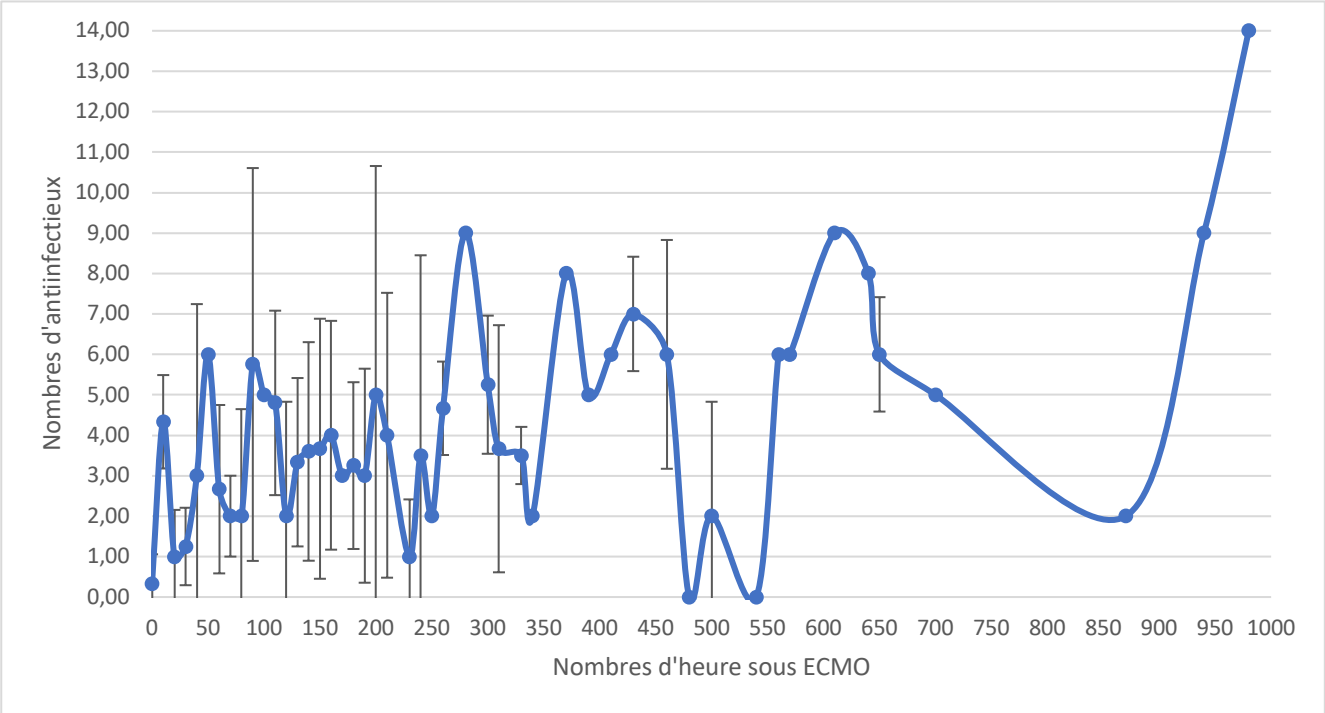


Figure 26 : Nombre d'antiinfectieux par patient durant le séjour en fonction d'un nombre d'heures sous ECMO

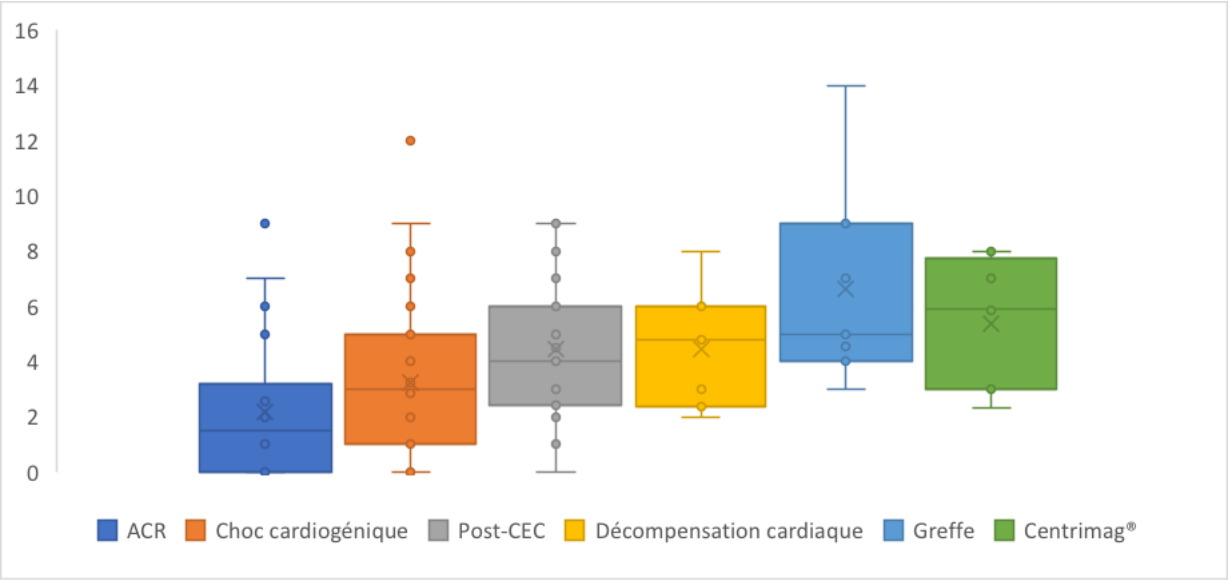


Figure 27 : Moyenne et écart-type du nombre de lignes d'antiinfectieux prescrits en fonction de l'indication

4.4. DEVENIR DES PATIENTS

Si l'ECMO permet de garantir aux patients une bonne perfusion de leurs organes, il s'agit bien là d'une solution temporaire, expliquant le terme anglo-saxon « bridge to » désignant les différentes stratégies thérapeutiques.

Nous avons ainsi pu observer que 43% des patients avaient pu être sevrés dans une stratégie «bridge to recovery». 12% avaient bénéficié d'une transplantation cardiaque, 4,8% d'une assistance de longue durée et 40,2% des patients sont décédés sous ECMO.

Il nous a semblé intéressant d'analyser cette répartition en fonction des indications ayant amené à la pose de l'ECMO (**Figure 28**). C'est ainsi lors des ACR que nous retrouvons le plus de décès, et lors d'un échec de sevrage de la CEC (post CEC) que nous trouvons le plus de sevrages d'ECMO réussis.

Nous avons enfin observé le devenir des patients ayant pu être sevrés de l'ECMO devant la récupération myocardique, les modalités étant la sortie d'hospitalisation ou le décès. (**Tableau 13**)

Une majorité des patients sevrés de l'ECMO après un ACR sortent d'hospitalisation. Il en va de même pour toutes les indications et ce quelle que soit la modalité de sevrage (récupération, cœur artificiel ou greffe). Seuls les patients ayant bénéficié d'une ECMO dans l'attente d'une greffe décèdent majoritairement avant leur sortie d'hospitalisation.

Enfin parmi les 6 patients ayant reçu un Centrimag®, 2 sont décédés (34%), 1 a pu bénéficier d'une greffe et est sorti d'hospitalisation (16%) et 3 ont récupéré une fonction cardiaque spontanément (50%) dont 2 sont décédés dans les suites de leur hospitalisation.

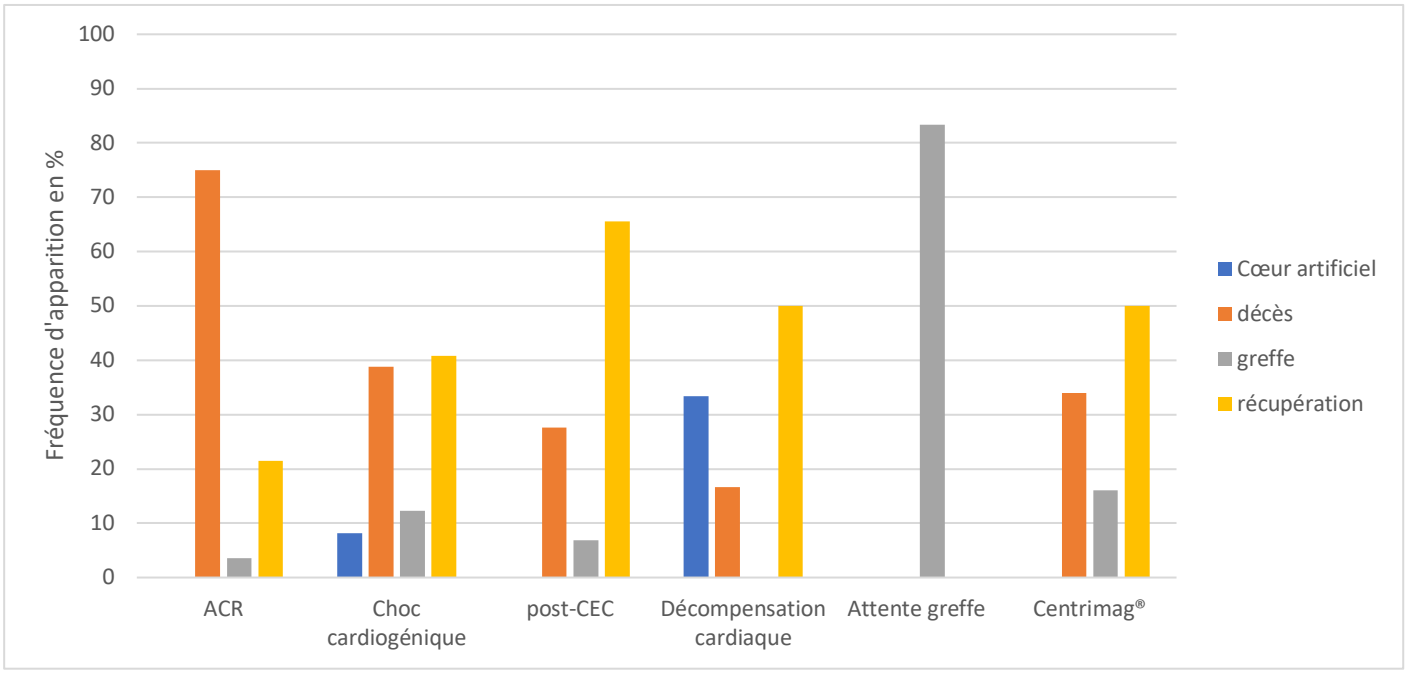


Figure 28 : Devenir des patients suite au sevrage d'ECMO

	Sortie d'hospitalisation	Décès	En cours d'hospitalisation	Effectifs
ACR				
Greffe	100,0%	0,0%	0,0%	1
Récupération	66,7%	33,3%	0,0%	6
Choc cardiogénique				
Cœur artificiel	75,0%	25,0%	0,0%	4
Greffe	100,0%	0,0%	0,0%	6
Récupération	70,0%	15,0%	15,0%	20
Echec de sevrage de CEC				
Greffe	100,0%	0,0%	0,0%	2
Récupération	70,0%	15,0%	15,0%	19
Décompensation cardiaque				
Cœur artificiel	100,0%	0,0%	0,0%	2
Récupération	0,0%	66,7%	33,3%	3
Attente de greffe				
Greffe	40,0%	60,0%	0,0%	5

Tableau 13 : Devenir post-ECMO des patients

5. ÉTUDE COMPARATIVE DES COUTS

5.1. FINANCEMENT DES CONSOLES

Au vu du coût important de ce type de matériel, plusieurs modèles d'acquisition sont possibles :

- Une acquisition par achat. Dans ce cas, il est nécessaire d'effectuer un appel d'offre pour l'achat du parc de machines et d'effectuer un appel d'offre captif pour les consommables ;
- Un contrat de location. Le matériel n'appartient pas à l'hôpital mais reste la propriété du fournisseur. Ici encore un appel d'offre pour la location et les consommables doit être lancé, mais l'entretien et le remplacement du matériel vétuste est souvent à la charge du fournisseur ;
- La mise à disposition (MAD). Afin de s'assurer l'obtention d'un contrat sur les consommables utilisables exclusivement avec son matériel, un fournisseur peut décider d'offrir la mise à disposition de son matériel.

La gamme Centrimag® bénéfice d'une mise à disposition de sa console.
En ce qui concerne les consoles Cardiohelp®, une partie ont été achetées lors du référencement des circuits en 2011, cet investissement a été amorti lors de la mise en place de notre étude et ne sera donc pas pris en compte dans le coût de prise en charge des patients. L'autre partie du parc est mise à disposition par le fabricant.
Notons néanmoins que selon l'AGEPS (Agence Générale des Équipements et des Produits de Santé), le coût estimé d'une console Cardiohelp® en avril 2014 était de 75 000€ TTC l'unité. (43)

5.2. COUT DES CONSOMMABLES

Les consommables liés à l'utilisation d'une technique comme l'ECMO peut se diviser en deux grandes catégories.
D'une part les consommables liés à l'utilisation d'une console en particulier, et qui constitue le principe même de la technologie.
En effet, tous les éléments de la pompe en contact avec les liquides biologiques doivent être stériles, à usage unique et détruits pas incinération (filière DASRI) après utilisation.

Dans le cas des ECMO, il s'agit de la tête de pompe (dans un cas la turbine centrifuge, et la technologie à lévitation magnétique dans l'autre cas) et les circuits en eux-mêmes reliant les patients à la pompe et la pompe à l'oxygénateur, au réchauffeur ou directement au patient en fonction du type d'utilisation voulu par le prescripteur.
Dans les deux cas, cette première catégorie de consommables constitue un marché captif ou exclusif puisqu'ils ne peuvent s'adapter qu'à la console correspondante.

En ce qui concerne Cardiohelp®, et comme précisé lors de la demande de référencement du Centrimag®, le circuit, la tête de pompe et l'oxygénateur font partie d'un kit complet à usage unique pour un coût total de 3 550€ TTC par unité.
Rappelons que sur la durée de l'étude, la totalité des patients ont reçu un Cardiohelp®, pour un investissement total de 426 000€ TTC au sein de l'AP-HM.
De plus, 18 changements de circuits ont été nécessaires durant l'utilisation du Cardiohelp® (15%), soit un surcoût pour les circuits de 63 900€ TTC.

Le Centrimag® ne propose pas de kit complet. Il faut en effet commander séparément la tête de pompe à 2 500€ TTC et le circuit à 650€ TTC.
Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation faite à l'AP-HM de cette technologie ne nécessite pas l'adjonction d'un oxygénateur, évitant un coût de 850€ TTC annoncé lors de la demande de référencement.
Le coût est alors de 3150€ TTC par patient soit un investissement total en consommable Centrimag® de 18 900€ TTC pour la durée de l'étude.
Notons qu'aucun changement de circuit n'a été nécessaire lors de l'utilisation de Centrimag®.

Une autre partie des consommables sont directement liés à l'utilisation des ECMO, il s'agit des canules.
Deux références sont utilisées à l'AP-HM dans le cadre d'une implantation VA.
Les cathéters artérioveineux fémoraux de chez Maquet® de 15 à 10F/15cm héparinés d'un prix unitaire de 384€ TTC sont utilisés en canulation artérielle, les tailles allant de 25 à 29F/55cm sont utilisées en canulation veineuse pour le même prix.

Des cathéters similaires, les Carmeda DLP de chez Medtronic®, sont parfois utilisés en artériel lorsqu'une taille de 20F est nécessaire et en veineux lorsqu'une taille de 34F est attendue. Les prix unitaires sont de 120 et 249€ TTC, ils sont couverts de carmeda, une membrane bio-active couverte d'héparine.

Lors de notre étude, 109 patients ont bénéficié de canules artérielles et veineuses Maquet® et 10 ont bénéficié de canules Medtronic® en artériel et Maquet® en veineux.
Ensuite, un patient a bénéficié de canules artérielle (20F) et veineuse (34F) Medtronic®.

Enfin, il est à noter que lors d'un changement de circuit, les canules sont elles-même changées, il en va de même lors du passage de Cardiohelp® vers Centrimag®.

- Patients ayant reçu une Cardiohelp® sans aucun changement de circuit
  96 patients **x 3550** (circuit Cardiohelp®) **+ 85 x (384x2)** canules Maquet® **+ 10 x (120+384)** canules Medtronic® et Maquet® **+ 1 x (120+249)** canules Medtronic® **= <u>411 489€ TTC</u>**
- Patients ayant reçu une Cardiohelp® avec changement de circuit
  (18 x 3550) x 2 circuits Cardiohelp® **+ (18 x (383 x 2)) x 2** canules Maquet® **= <u>155 448€ TTC</u>**
- Patients passés de Cardiohelp® à Centrimag®
  6 x 3550 de Cardiohelp® initial **+ 6 x (384 x 2)** de canules sur cette première pose **+6 x 3150** de Centrimag® **+ 6 x (384 x 2)** de canules sur cette deuxième pose **= <u>51 006€ TTC</u>**

Soit un coût par patient en consommables :

- 96 patients ayant reçu une Cardiohelp® sans changement de circuit : **<u>4 286,3€ TTC</u>**
- 18 patients ayant reçu une Cardiohelp® avec changement de circuit : **<u>8 636€ TTC</u>**
- 6 patients passés de Cardiohelp® à Centrimag® : **<u>8 501€ TTC</u>**

5.3. COUT DES TRAITEMENTS

En se basant sur le **tableau 12** présentant les moyennes de dose observées et le nombre de jour de traitement ainsi que le prix unitaire des produits rassemblés dans le tableau 14, il est possible d'estimer le coût journalier moyen par patient du traitement anti thrombotique.

Pour ce faire, et au vu de la répartition des IMC dans la population de l'étude (**Figure 19**), le poids moyen a été calculé à 76,7 kg.

C'est dans ce cadre qu'un flacon d'héparine sodique suffit en moyenne soit un coût de 1,93€. Il en va de même pour l'héparine calcique pour un total de 2,70€.

L'utilisation à dose préventive d'enoxaparine présente un coût moyen de 1,8€/jour et un jour de traitement par tinzaparine coûte 0,96€.

Lorsqu'une TIH est suspectée ou avérée, les coûts journaliers en anti coagulant augmentent. En effet, le coût journalier d'un patient sous danaparoïde sodique atteint les 126,93€/j, d'autant qu'il a été nécessaire d'augmenter les posologies afin de maintenir une anticoagulation satisfaisante.

De la même manière, la mise en place d'une anticoagulation par argatroban nécessite un investissement moyen de 750€/j.

La mise en place d'une antiagrégation plaquettaire préventive est négligeable puisqu'elle représente un coût journalier de 0,03€ pour l'acide acétylsalicylique, 0,07€ pour le clopidogrel et 2,09€ pour le ticagrelor.

Médicaments	Concentration	Prix (TTC)
Traitements anticoagulants		
Héparine sodique	25000UI / 5ml	1,93 €
Héparine calcique	25000UI / 1ml	2,70 €
Enoxaparine	4000UI / 0,4ml	0,70 €
	6000UI / 0,6ml	1,80 €
Danaparoïde sodique	750UI / 0,6ml	56,00 €
Argatroban	250mg / 250ml	250,00 €
Tinzaparine	10000 ; 14000 ; 18000UI	0,95 €
Traitements antiagrégants plaquettaires		
Acide acetylsalycilique	100mg	0,03 €
	75mg	0,03 €
Clopidogrel	300mg	0,45 €
	75mg	0,05 €
Ticagrelor	90mg	1,00 €

Tableau 14 : coût des traitements anti thrombotiques

Un travail de calcul des coûts journalier a été effectué de la même manière sur les traitements antiinfectieux administrés aux patients de l'étude durant la totalité de leur hospitalisation.

Une attention toute particulière a été apportée aux traitements les plus fréquemment prescrits.

Afin de calculer ce coût global, la dose moyenne par patient a été calculée, le nombre moyen de jours de traitement relevé puis a été calculé le coût global d'hospitalisation en prenant en compte le prix d'une unité de prise. (**Tableau 15**)

	Dose moyenne	Prix d'une unité (TTC)	Coût moyen par jour de traitement	Nombre moyen de jours de traitement	Coût moyen par hospitalisation
pipéracilline/tazobactam	13,2±2 g	1,39 €	4,58 €	7,4±4,8	33,90 €
linézolide	1200 mg	3,00 €	6,00 €	7,2±6,4	43,20 €
amikacine	2368,6±534 mg	3,10 €	9,30 €	2,5±1,7	61,40 €
meropenem	2,3±1,4 g	3,90 €	11,70 €	6,6±6,2	77,20 €
ceftazidime	6 g	1,23 €	3,69 €	6,3±4,1	23,20 €
amoxicilline/acide clavulanique	6 g	1,08 €	3,24 €	4,5±3,0	14,58 €
ganciclovir	326,7±185 mg	21,14 €	21,14 €	12±9,9	253,70 €
gentamycine	665,3±640,2 mg	2,00 €	16,00 €	5,8±5,4	92,80 €
daptomycine	669,2±289,2 mg	106,25 €	212,50 €	10,1±6,3	2 141,20 €
érythromycine	729,2±198,2 mg	2,80 €	2,80 €	5,5±4,5	15,40 €

Tableau 15 : Étude des coûts des antiinfectieux

En dehors de deux molécules particulièrement onéreuses (ganciclovir et daptomycine) les 10 molécules antiinfectieuses les plus utilisées ne présentent pas un coût journalier important.
En revanche, lorsque l'un de ces traitements est entrepris (ce qui pour le linézolide est arrivé 54 fois durant notre étude), l'investissement lié à la prise en charge médicamenteuse peut approcher voire dépasser le coût de mise en place de l'ECMO lui-même.

6. DISCUSSION

Ce travail a débuté avec pour objectif principal de déterminer si l'adjonction des pompes à lévitation centrifuge Centrimag® à l'éventail de solutions thérapeutiques au sein d'un CHU tel que l'AP-HM était une solution viable à court et moyen terme au problème de raréfaction des greffons cardiaques.

En effet, la législation même des Dispositifs Médicaux (DM) entraine un manque d'information lors de la prise de décision du référencement d'un nouveau matériel à l'hôpital.
Les DM ne sont pas soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) comme les médicaments mais assujettis à l'obtention d'un marquage CE (Conformité Européenne). Ceci entraîne une différence notable de documents et preuves à fournir afin d'obtenir ce précieux sésame. Les essais cliniques ne sont en effet pas obligatoires dans la réglementation CE, ces essais sont pourtant la source de nombreux articles prouvant l'efficacité et l'innocuité du produit mentionné.
C'est dans ce cadre que lors de la demande de référencement de Centrimag® à l'AP-HM, la seule information disponible concernant l'efficacité de ce produit était celle fournie par le fournisseur, et comme nous l'avons vu, une recherche bibliographique approfondie sur l'efficacité réelle du Centrimag® vis-à-vis de la réduction de l'hémolyse comparé aux autres technologies n'a pas su montrer d'étude probante sur la question, ce qui nous a amené à cette volonté de comparer ces deux stratégies : Centrimag® et Cardiohelp®.

L'étude

De prime abord, et même si une étude rétrospective manque de puissance, la mise en place d'une étude prospective semblait difficile au vu du faible nombre de patients éligibles au Centrimag® en se basant sur les critères de la demande de référencement.
De plus, l'utilisation différente en pratique du Centrimag® uniquement en relais du Cardiohelp® chez des patients placés sous ECMO de manière prolongée et ne nécessitant pas d'assistance respiratoire (donc d'oxygénateur à membrane) ne permettait pas d'effectuer une étude comparative stricte.
Une étude observationnelle des pratiques permettait tout de même de répondre à la question initiale, avec moins de puissance, mais l'analyse du taux de mortalité associé à la fréquence d'apparition des complications et de la récupération à moyen terme permet de répondre de manière plus complète à la question posée que les études observées, comme l'étude allemande dirigée par Nersesian (34). Néanmoins, l'aspect observationnel de cette étude n'a pas permis de prendre en compte la qualité de vie des patients sous et après le retrait de l'ECMO.

La cohorte

L'analyse de la cohorte incluse dans l'étude montre sans surprise une répartition majoritairement masculine en lien avec la fréquence de survenue des pathologies cardiovasculaires, de même que pour l'âge moyen et l'IMC qui place ces hommes de plus de 50 ans en léger surpoids.

La population féminine est intéressante à observer puisqu'elle présente deux pics : un pic de femme jeune (entre 30 et 45 ans) et un autre supérieur à 60 ans. Ce premier pic de femmes jeunes correspond aux femmes victimes de choc cardiogénique post-partum et suite à un traitement cardiotoxique par des anthracyclines et des anticorps monoclonaux (trastuzumab, pertuzumab) fréquemment retrouvé dans le cancer du sein.

L'analyse croisée du temps d'hospitalisation rapporté au temps sous ECMO en fonction de l'indication met en lumière un lien avec la stratégie lors de la mise en place de l'ECMO. En effet, le temps d'assistance lors d'une décompensation cardiaque est long car elle permet la mise au repos de la fonction cardiaque en attendant sa récupération.

Contrairement à ce que l'on aurait pu penser suite à la demande de remboursement, les patients placés sous ECMO en attendant une greffe cardiaque ne bénéficient pas d'une assistance de très longue durée. En effet, les patients nécessitant une mise sous assistance pour cause de dégradation de leur état de santé (par hypoperfusion, donc défaillance multivicérale) montent dans le rang des priorités de la liste d'attente d'un greffon, et attendent ainsi moins longtemps. De plus, la mise sous ECMO avant la transplantation permet une stabilisation et une réadaptation du patient propre à augmenter les chances de réussite de la prise de greffe.

Enfin, pour les patients ayant pu en bénéficier, le temps passé sous Centrimag® est plus faible que le temps passé sous Cardiohelp® au préalable. Cette différence peut être due à la difficulté liée à ce type de changement, nécessitant une reprise chirurgicale pouvant être lourde de conséquences chez un patient pourtant stabilisé avec la première stratégie.

Concernant les quelques patients sous Centrimag®, notons que l'équipe de perfusionnistes de notre centre a pointé du doigt le manque d'aspect pratique de la console, très éloigné de l'interface du Cardiohelp® à laquelle ils sont habitués depuis de nombreuses années. De plus, l'aspect non transportable du Centrimag® permet difficilement tout transport du patient, même intra-hospitalier, rendant difficile les déplacements du patient pour des examens d'imagerie par exemple.

Les thrombopénies

La survenue fréquente de thrombopénies confirme l'étude de Chen concernant les dysfonctionnements plaquettaires sous Centrimag® (35). C'est un résultat que nous avons pu retrouver chez la moitié des patients ayant bénéficié d'une Centrimag®.

De la même manière que la tête de pompe Centrimag® détériore les plaquettes, il en va de même avec la tête de pompe du Cardiohelp®.

L'apparition de cette complication entraine dans la prise en charge des patients la nécessité d'une modification de la stratégie anti coagulante. En effet, tous les patients placés sous ECMO reçoivent une héparinothérapie préventive afin de s'affranchir des risques de thrombose liés à la circulation extracorporelle. Or l'utilisation d'héparine non fractionnée (HNF) a comme principal effet indésirable la survenue fréquente d'une Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH), réaction immunitaire médiée par les anticorps anti-PF4. La présence de ces anticorps permet d'affirmer ou d'infirmer la TIH mais dans l'attente de ce résultat biologique, il est nécessaire de modifier la stratégie anticoagulante pour un inhibiteur direct de la thrombine, beaucoup plus onéreux. De plus, l'injection répétée de plaquettes chez des patients déjà fragiles peut entrainer des complications, d'autant que l'injection de concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) peut se révéler très immunogène.

De plus, cette chute brutale du taux de plaquette entraine aussi la nécessité de stopper le traitement antiagrégant plaquettaire afin d'éviter tout risque d'hémorragie par excès d'inhibition.

En comparant les fréquences d'apparition des thrombopénies entre Centrimag® et Cardiohelp®, on observe que cette complication arrive plus fréquemment avec Cardiohelp® (62,4% contre 50%) ce qui est à remettre en perspective du nombre beaucoup plus faible de cas avec Centrimag® et d'une durée d'utilisation plus faible.

L'hémolyse

La déglobulisation ou hémolyse a été retrouvée en proportion importante comme attendue lors de l'utilisation prolongée du Cardiohelp®, nécessitant de nombreuses transfusions sanguines. Mais si le suivi de cette hémolyse est rendu possible a posteriori par la vérification de la couleur des urines ou la quantité de CGR (concentrés de globules rouges) transfusée, un suivi de la bilirubine voire de l'hémoglobine libre aurait permis de confronter nos résultats à ceux avancés par le laboratoire. Il n'en est pas moins vrai que cette complication a parfois nécessité le remplacement du circuit, un acte coûteux et délicat, voire le passage au Centrimag® avec les mêmes répercussions.

Notons qu'en moyenne les premiers signes de l'hémolyse (soit les premières transfusions) sont observables au bout de 156,7h soit un peu moins de 7 jours, ce qui est la limite annoncée d'utilisation du circuit Cardiohelp®, changement qui n'a eu lieu que dans 7,5% des cas.

Notons que très peu d'hémolyses ont été observées sous Centrimag®, mais rappelons aussi que peu de patients ont pu bénéficier de cette technologie et que le temps de maintien de la machine était limité ne permettant pas de conclure sur le bénéfice réel de cette technique. En revanche, la mise en place de cette stratégie est intervenue à un moment où le maintien de manière prolongée d'une Cardiohelp® montrait une intensification des complications hémolytiques et thrombopéniques.

La stratégie antiinfectieuse

Le taux d'infection et surtout la gravité de ces infections semble faible au regard du risque infectieux induit par la canulation qui constitue une porte d'entrée permanente et par les causes de mise sous ECMO, notamment per opératoire pour les échecs de sevrage à la CEC potentialisant le risque infectieux.

Ce faible taux peut être lié au soin particulier apporté à l'hygiène des points d'entrées potentiels et aussi à la stratégie antiinfectieuse de prévention mais aussi curatif de manière probabiliste.

Cette stratégie s'établit de manière à couvrir un très large spectre d'action, particulièrement en termes d'antibiotique, et ce en s'affranchissant de toutes politiques d'épargne antibiotique au vu de la fragilité des patients.

C'est ainsi que parmi les antibiotiques les plus fréquemment retrouvés, la pipéracilline (β-lactamine) associée au tazobactam (inhibiteur de la β-lactamase) permet de couvrir le risque d'infection par staphylococcus et streptococcus permettant de couvrir le risque de septicémie par voie d'entrée cutanée ainsi que le risque de pneumopathie les plus fréquentes. Lorsqu'un état fébrile persistant apparait, l'utilisation du linézolide (oxalidinone) semble effectivement nécessaire permettant de traiter efficacement la plupart des infections bactériennes. Les associations en fonction de l'antibiogramme sont ensuite mises en place, causant un coût journalier important mais rendant la stratégie antiinfectieuse efficace.

Il existe un cas particulier dans cette stratégie, celui des patients ayant bénéficié d'une greffe.

En effet, afin de diminuer le risque de rejet de greffe par le système immunitaire de l'hôte, une stratégie immunosuppressive est mise en place. Fréquemment la cyclosporine est associée ou non au mycophénolate mofetil, le tout étant adapté à la fonction rénale du patient (d'autres molécules étant disponible telles que le tacrolimus et le sirolimus).
Cette stratégie place le patient dans un état d'immunosuppression le rendant vulnérable vis-à-vis des infections. Cela nécessite une prévention antibiotique (par β-lactamines classiquement), ainsi qu'une prévention contre la réactivation virale des virus responsables de l'herpès (HSV) et de la varicelle/du zona (VZV) par du valaciclovir. Enfin, une prévention contre les infections parasitaires de l'immunodéprimé est systématiquement mise en place par du cotrimoxazole (contre la pneumocystose et la toxoplasmose) et la réactivation du CMV (cytomégalovirus) est traitée par ganciclovir.

En ce qui concerne les stratégies antiinfectieuses sous Centrimag®, on note un nombre de lignes de prescriptions dans la moyenne haute, s'approchant de la moyenne obtenue par les patients en attente de greffe. Globalement la stratégie établie sous Cardiohelp® est maintenue sous Centrimag® et est surtout dépendante de l'indication sous-jacente, dont 2 sur les 6 patients ont reçu une greffe.

La protocolisation de ces différentes stratégies explique probablement le faible taux d'infection et le bon contrôle de la gravité de celles-ci d'une part, mais aussi l'absence de lien visible entre la durée de l'ECMO/de l'hospitalisation et le nombre de lignes d'antiinfectieux prescrits. Si de prime abord cette absence de lien peut paraître étonnante, le lien visible entre ce nombre de lignes et l'indication ayant amené la mise en place de l'ECMO est plus évident. En effet, comme nous venons d'en discuter, les patients ayant bénéficié d'une greffe présentent un nombre de lignes de prescription d'antiinfectieux supérieur à la moyenne, suivis par les patients n'ayant pas pu être sevrés d'une CEC (sortie de bloc opératoire) et enfin les patients victimes d'une endocardite étant inclus dans les chocs cardiogéniques remonte la moyenne de ce groupe.

Le devenir des patients

Il semble intéressant de comparer les taux de survie de notre centre par rapport aux taux de survie constatés par l'ESLO.

Le taux de survie à l'ECMO annoncé par l'ESLO dans son rapport paru en janvier 2019 est de 59% ce qui correspond très exactement au taux de survie mesuré dans notre centre lors de cette étude, montrant que les pratiques à l'AP-HM sont conformes aux pratiques retrouvées dans les autres centres.

En ce qui concerne le taux de survie au sevrage ou au transfert il est annoncé à 43% par l'ESLO, nous l'avons mesuré à 81,2% dans notre centre. Ce résultat est à mettre en perspective avec une mesure effectuée lors de la sortie d'hospitalisation et non sur une survie à 5 ou 10 ans comme classiquement dans les pathologies cardiovasculaires. Pour confirmer ce type de résultat, une étude prospective avec suivi des patients à long terme semblerait nécessaire.

Concernant les patients ayant pu bénéficier d'une greffe dans notre centre (16 occurrences), le taux de mortalité durant l'hospitalisation est de 18,75%, exclusivement chez les personnes ayant bénéficié d'une ECMO en attendant un greffon. Il semblerait donc que la stratégie visant à rétablir la perfusion et l'oxygénation des organes de l'hôte avant d'effectuer la greffe de manière à permettre une meilleure prise de greffe soit bénéfique. Ce résultat serait à vérifier lors d'une étude dédiée comparant des stratégies avec et sans mise sous ECMO préalable dans notre centre.

Enfin, le taux de survie sous Centrimag® est difficile à analyser. Le faible nombre de patients ayant pu en bénéficier en est la cause principale, et le maintien prolongé sous ECMO et le changement de stratégie d'ECMO en cours d'hospitalisation est aussi un facteur rendant difficile toute analyse de survie et d'imputabilité.

Le coût de prise en charge

La méta-analyse iranienne comparant les différentes technologies d'ECMO (36) présente un coût d'utilisation de Centrimag® bien supérieur à celui observé sous Cardiohelp®. En effet, les études observées ont montré un rapport coût/efficacité du Centrimag® bien plus onéreux que celui du Cardiohelp® (allant jusqu'à 87% de plus). Ces études prennent en compte le coût du matériel, des médicaments, du personnel, du lit dans les différents services, du système d'ECMO et des différents consommables.

De notre côté, et en appliquant ce type d'étude à notre système de santé, nous n'avons pas pu démontrer de coût supérieur de la mise sous Centrimag® plutôt qu'un maintien prolongé sous Cardiohelp®.

Il semblerait que la stratégie de passage sous Centrimag® soit probablement moins onéreuse puisque le coût des consoles ne rentre pas en ligne de compte dans notre centre, et le coût des consommables sans oxygénateur est plus faible pour le Centrimag® que pour le Cardiohelp®.

De plus, si une partie des consoles Cardiohelp® appartient à notre établissement, il est fort probable que lorsqu'elles seront devenues vétustes, la totalité du marché des consoles soient mises à disposition par le fabricant.

Au-delà du prix de la console elle-même, l'absence d'utilisation d'oxygénateur devrait théoriquement réduire les problématiques liées à la thrombopénie (par réduction des dépôts de fibrine) et ainsi réduire le coût lié à un changement de stratégie anti thrombotique (héparinothérapie et anti agrégation plaquettaire).

Le faible nombre de patients ayant bénéficié du Centrimag® et son utilisation par transfert d'une technique à une autre ne nous a pas permis de pouvoir corroborer les allégations du constructeur vis-à-vis de son bénéfice sur l'hémolyse, néanmoins l'interrogatoire des perfusionnistes a permis de mettre en avant une capacité d'augmentation de température de la tête de pompe du Cardiohelp® plus importante liée aux frictions des pales allant dans le sens d'une hémolyse accélérée.

Ces complications classiques liées aux ECMO nous amènent à prendre en compte le coût des transfusions de CGR et de CPA. Ce coût est mesuré à la poche et facturé par l'Établissement Français du Sang (EFS), seul fournisseur autorisé en France. Le prix d'une poche est fixé par arrêté émanant du ministère en charge des problématiques de santé, en lien avec les codes de la santé publique et de la sécurité sociale en fonction de la demande en poches par les hôpitaux et cliniques. Le dernier arrêté paru sur le sujet en date du 12 avril 2011 (44) fixe le prix d'une poche de concentré de globules rouges humains homologues à 183,84€ HT et le prix d'un concentré plaquettaire d'aphérèse (2.10^{11} plaquettes) à 217,56€ HT et 54,39€ HT par tranche supplémentaire d'unité thérapeutique ($+0,5.10^{11}$ plaquettes supplémentaires). Ce coût supplémentaire s'ajoute donc au coût global de la prise en charge de ces patients mais sans pouvoir être précisément intégré dans cette étude, n'ayant pas de certitude sur le nombre exact de transfusions par patient (une partie des transfusions étant prescrite sur le logiciel Pharma® mais pas toujours retrouvée dans le dossier patient). Cette absence de certitude vis-à-vis de l'exhaustivité de cette information rend impossible une estimation fiable du coût de transfusion par patient et nécessiterait une demande argumentée d'informations auprès de l'EFS.

Enfin, et pour être complet vis-à-vis d'une étude comparative de coût, une étude du coût d'hospitalisation aurait été nécessaire. Néanmoins, les patients étant pris en charge dans des unités similaires (donc avec un coût similaire) et la durée d'hospitalisation étant liée à l'indication sous-jacente et non à la stratégie d'ECMO, il a été décidé de ne pas intégrer ce coût à cette étude.
Il est cependant intéressant de noter que la prise en charge de ce type d'hospitalisation est comprise dans le GHS (Groupe Homogène de Séjour) auquel est ajouté un supplément de réanimation.

En effet, le taux de remboursement des séjours hospitaliers est calculé en prenant en compte le PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) permettant à l'ATIH (Agence technique de l'information sur l'hospitalisation) de définir chaque patient comme faisant partie d'un groupe de patients homogène en termes de coût d'hospitalisation.
Dans le cas des patients inclus dans cette étude, le GHS bénéficie d'un supplément d'acte codé EQQP004 pour la surveillance continue d'une circulation extracorporelle pour assistance circulatoire (par 24h). L'objectif est donc de faire en sorte que le coût global de l'hospitalisation (incluant le matériel, les médicaments, le coût du personnel…) soit remboursé par cette enveloppe (GHS + supplément). Bien qu'intéressant, une étude de cette ampleur nécessiterait un travail important, et ne permettrait pas de départager plusieurs stratégies d'ECMO comme nous l'avons abordé plus tôt.

Les autres stratégies thérapeutiques

L'utilisation de l'assistance circulatoire en suppléance d'un cœur défaillant en l'attente d'une greffe semble être une solution viable pour un temps limité.

Néanmoins, et ce même avec des technologies qui évoluent de manière à limiter l'apparition de complications délétères à court terme, la pénurie de greffons déjà en cours et qui ne semble pas pouvoir s'améliorer dans un avenir proche nécessite le développement de nouvelles approches permettant une solution de suppléance à long terme ou une meilleure accessibilité aux greffons.

Historiquement, les organes prélevés à titre de don sont conservés en hypothermie. En effet, l'organe est maintenu entre 4°C et 8°C dans une solution de conservation spécifique ce qui permet la diminution des besoins énergétiques cellulaires (à 5°C les besoins en O_2 des cellules représentent 5% des besoins à 37°C). Cette hypothermie permet donc le ralentissement global du métabolisme et du catabolisme cellulaire permettant la conservation des organes.

le cœur est cependant un organe sensible à l'hypoxie et une telle technique ne permet qu'une conservation allant de 4 à 6h. De plus, la remise à normothermie entraine une souffrance cellulaire qui diminuerait la qualité du greffon.

Parmi les solutions possibles, l'amélioration des liquides de conservation la plus avancée. Certaines start-up tel que Biocydex® (Vectisol®) propose une solution avec effet imperméant (qui maintient l'équilibre osmotique) et antioxydant (déclencheur des signaux de mort cellulaire). D'autres encore comme la société Hemo2life mettent actuellement au point une macromolécule permettant le transport de 50 fois plus d'O_2 que l'hémoglobine, permettant ainsi le maintien de l'oxygénation de l'organe. (45)

Mais la technologie actuellement la plus prometteuse en termes de transport d'organe est la solution proposée par Transmedics® Organ Care System® proposant un mode de transport normothermique du cœur en le perfusant en continu et en l'oxygénant par le biais d'un oxygénateur à membrane.

Ce système permettrait de maintenir le greffon viable pendant plus de 10h permettant d'élargir la zone de recherche de greffons.

Les résultats de l'étude clinique PROCEED II (46) ont pu déterminer que le taux de survie à 30 jours des patients greffés entre le groupe "Organ Care System" et celui utilisant la conservation du greffon en hypothermie était similaire (94% contre 97%).

Enfin des solutions d'implantation de cœur artificiel complet existent. BiVACOR® et CARMAT® proposent tous deux des suppléances biventriculaires continues, amenant à réfléchir à cette technologie comme une alternative viable à long terme en « bridge to transplantation » amenant le développement de la miniaturisation, de circulation continue et de matériaux bioprothétiques afin de répondre aux exigences de ce type d'utilisation. (47)

7. CONCLUSION

L'objectif principal de cette étude était de déterminer le bénéfice réel apporté par le référencement de Centrimag® sur la prise en charge des patients pour qui le maintien sous assistance circulatoire prolongée était indispensable.
Nous souhaitions déterminer l'impact financier de cette nouvelle stratégie pour notre établissement.

Nous avons pu constater que, contrairement à ce qui avait été annoncé lors de la demande de référencement, Centrimag® n'est pas utilisé comme alternative à Cardiohelp® chez les patients en attente de greffe cardiaque, mais est utilisé en relais du Cardiohelp® chez les patients nécessitant un maintien prolongé sous assistance sans besoin d'oxygénation artificielle via un oxygénateur à membrane.

Cet écart par rapport à ce qui avait été annoncé ne nous a pas permis de pouvoir comparer les deux technologies de pompe, tous les patients ayant reçu une assistance par Cardiohelp®, en revanche nous avons pu mesurer sur ce petit échantillon de patients que la Centrimag® semblait être une alternative viable à un changement de circuit Cardiohelp®.
En effet, l'absence d'oxygénateur diminue le risque de thrombopénie et de thrombose, et la diminution des frictions dans la tête de pompe ainsi qu'une température de fonctionnement plus faible pour Centrimag® réduisent probablement le risque d'hémolyse. Enfin le coût plus faible du circuit et de la tête de pompe du Centrimag® par rapport au circuit complet incluant un oxygénateur du Cardiohelp® entraine un coût légèrement plus faible de cette nouvelle stratégie.

En revanche, l'absence d'aspect pratique du système (non transportable et console peu intuitive) est un frein à l'utilisation fréquente de cette nouvelle technologie.

La différence observée entre la demande de référencement et la réalité a mis en évidence le fait que le comité en charge de la sécurisation des produits de santé de notre établissement ne peut actuellement pas effectuer de suivi systématique de tous les dossiers de référencement précédemment acceptés.
Il semblerait intéressant lorsque la littérature est peu prolifique comme c'est le cas en assistance circulatoire, de réévaluer l'intérêt d'un marché voire d'établir sa place dans la stratégie thérapeutique après avoir étudié les premiers retour sur son utilisation réel.

En effet, l'un des rôles d'un Centre Hospitalier Universitaire de premier plan comme l'AP-HM est de participer à l'innovation et à la recherche dans le domaine de la santé.
Cela devient indispensable dans un domaine comme les dispositifs médicaux qui ne profite pas d'une couverture bibliographique aussi importante que les médicaments.

C’est dans ce cadre et en l’absence de financements clairement définis pour la recherche institutionnelle dans les dispositifs médicaux que les demandes de référencements sont parfois utilisées à des fins d’essais qui ne pourront pas ou rarement aboutir à des publications, les conditions d’études étant peu propices pour obtenir une puissance statistique acceptable.
Au vu des enjeux colossaux en termes de santé publique dans ce domaine, la définition d’une méthode de financement spécifique à des fins de recherche semble être d’une importance capitale.

De tels financements permettraient par exemple le développement au sein de notre établissement de nouvelles techniques de transport de greffon ou l’utilisation de prothèses synthétiques avancées permettant de palier à la pénurie de greffons actuellement observée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Campus de Cardiologie et maladies vasculaires [Internet]. [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/liste-1.html
2. Netgen. Extracorporeal membrane oxygenation «mobile» [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-454/Extracorporeal-membrane-oxygenation-mobile
3. Gibbon JH. ARTIFICIAL MAINTENANCE OF CIRCULATION DURING EXPERIMENTAL OCCLUSION OF PULMONARY ARTERY. Arch Surg. 1 juin 1937;34(6):1105-31.
4. Dennis C. A heart-lung machine for open-heart operations. How it came about. ASAIO Trans. déc 1989;35(4):767-77.
5. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med. mars 1954;37(3):171-85; passim.
6. Lee WH, Krumhaar D, Fonkalsrud EW, Schjeide OA, Maloney JV. Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. Surgery. juill 1961;50:29-39.
7. Dobell AR, Galva R, Sarkozy E, Murphy DR. BIOLOGIC EVALUATION OF BLOOD AFTER PROLONGED RECIRCULATION THROUGH FILM AND MEMBRANE OXYGENATORS. Ann Surg. avr 1965;161:617-22.
8. Clowes GH, Hopkins AL, Neville WE. An artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes. J Thorac Surg. nov 1956;32(5):630-7.
9. Kammermeyer K. Silicone Rubber as a Selective Barrier. Ind Eng Chem [Internet]. 1957 [cité 28 août 2019];49(1685). Disponible sur: https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ie50574a024
10. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. N Engl J Med. 23 mars 1972;286(12):629-34.
11. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. Trans - Am Soc Artif Intern Organs. 1976;22:80-93.
12. Extracorporeal Life Support Organization - ECMO and ECLS > Registry > Statistics > International Summary [Internet]. [cité 13 sept 2019]. Disponible sur: https://www.elso.org/registry/statistics/InternationalSummary.aspx
13. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 04 2000;342(18):1301-8.
14. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung

injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 13 févr 2008;299(6):637-45.

15. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 13 févr 2008;299(6):646-55.

16. Netgen. Quand le cœur et/ou les poumons défaillent : oxygénation extracorporelle par «ECMO» [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 20 avr 2019]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-321/Quand-le-coeur-et-ou-les-poumons-defaillent-oxygenation-extracorporelle-par-ECMO

17. Zapol WM, Snider MT, Schneider RC. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. Anesthesiology. avr 1977;46(4):272-85.

18. Mégarbane B, Leprince P, Deye N, Résière D, Guerrier G, Rettab S, et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. Intensive Care Med. mai 2007;33(5):758-64.

19. Holzer M, Sterz F, Schoerkhuber W, Behringer W, Domanovits H, Weinmar D, et al. Successful resuscitation of a verapamil-intoxicated patient with percutaneous cardiopulmonary bypass. Crit Care Med. déc 1999;27(12):2818-23.

20. Goodwin DA, Lally KP, Null DM. Extracorporeal membrane oxygenation support for cardiac dysfunction from tricyclic antidepressant overdose. Crit Care Med. avr 1993;21(4):625-7.

21. Bakhtiary F, Keller H, Dogan S, Dzemali O, Oezaslan F, Meininger D, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: clinical experiences in 45 adult patients. J Thorac Cardiovasc Surg. févr 2008;135(2):382-8.

22. Madershahian N, Nagib R, Wippermann J, Strauch J, Wahlers T. A Simple Technique of Distal Limb Perfusion During Prolonged Femoro-Femoral Cannulation. J Card Surg. 2006;21(2):168-9.

23. Ko W-J, Lin C-Y, Chen RJ, Wang S-S, Lin F-Y, Chen Y-S. Extracorporeal membrane oxygenation support for adult postcardiotomy cardiogenic shock. Ann Thorac Surg. févr 2002;73(2):538-45.

24. Combes A, Leprince P, Luyt C-E, Bonnet N, Trouillet J-L, Léger P, et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. Crit Care Med. mai 2008;36(5):1404-11.

25. Chen Y-S, Yu H-Y, Huang S-C, Lin J-W, Chi N-H, Wang C-H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support can extend the duration of cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med. sept 2008;36(9):2529-35.

26. Schwarz B, Mair P, Margreiter J, Pomaroli A, Hoermann C, Bonatti J, et al. Experience with percutaneous venoarterial cardiopulmonary bypass for emergency circulatory support. Crit Care Med. mars 2003;31(3):758-64.

27. Magovern GJ, Simpson KA. Extracorporeal membrane oxygenation for adult cardiac support: the Allegheny experience. Ann Thorac Surg. août 1999;68(2):655-61.

28. Biffi S, Di Bella S, Scaravilli V, Peri AM, Grasselli G, Alagna L, et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. Int J Antimicrob Agents. 1 juill 2017;50(1):9-16.
29. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. Ann Intensive Care. 6 oct 2016;6(1):97.
30. Combes A, Leprince P, Luyt C-E, Trouillet J-L, Chastre J. Assistance cardiorespiratoire par extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Réanimation. 1 juill 2009;18(5):420-7.
31. Ündar A, Wang S, Moroi M, Kunselman AR, Brehm CE. Evaluation and Comparison of Hemodynamic Performance of Three ECLS Systems in a Simulated Adult Cardiogenic Shock Model. Artif Organs. août 2018;42(8):776-85.
32. Thoratec C. Data on file.
33. John R, Long JW, Massey HT, Griffith BP, Sun BC, Tector AJ, et al. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. J Thorac Cardiovasc Surg. avr 2011;141(4):932-9.
34. Nersesian G, Hennig F, Müller M, Mulzer J, Tsyganenko D, Starck C, et al. Temporary mechanical circulatory support for refractory heart failure: the German Heart Center Berlin experience. Ann Cardiothorac Surg. janv 2019;8(1):76-83.
35. Chen Z, Zhang J, Kareem K, Tran D, Conway RG, Arias K, et al. Device-induced platelet dysfunction in mechanically assisted circulation increases the risks of thrombosis and bleeding. Artif Organs. 25 févr 2019;
36. Mahboub-Ahari A, Heidari F, Sadeghi-Ghyassi F, Asadi M. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of Cardiohelp and portable devices for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). J Artif Organs Off J Jpn Soc Artif Organs. mars 2019;22(1):6-13.
37. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Maladies cardiovasculaires [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/les-maladies-cardiovasculaires
38. Zhang C, Xu X, Potter BJ, Wang W, Kuo L, Michael L, et al. TNF-alpha contributes to endothelial dysfunction in ischemia/reperfusion injury. Arterioscler Thromb Vasc Biol. mars 2006;26(3):475-80.
39. Combes A. Choc cardiogénique : définition, étiologies, épidémiologie, données physiopathologiques récentes, diagnostic, prise en charge thérapeutique. :12.
40. Recommandations sur les indications de l'assistance circulatoire dans le traitement des arrêts cardiaques réfractaires - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: https://sfar.org/recommandations-sur-les-indications-de-lassistance-circulatoire-dans-le-traitement-des-arrets-cardiaques-refractaires/
41. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016 [Internet]. [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm

42. Rapport d'activité de prélèvement et de greffe en 2018 de l'agence de biomédecine-janvier 2019.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/cp_activite_greffes_11_janvier_2018_vdef.pdf
43. Le dispositif Cardiohelp®, un appareil ECMO portatif ? [Internet]. Cedit. 2014 [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: http://cedit.aphp.fr/hospital-based-hta-levaluation-de-technologies-de-sante-a-lhopital/point-sur-le-dispositif-cardiohelp-appareil-ecmo-portatif/
44. Arrêté du 12 avril 2011 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles.
45. Glorion M, Polard V, Favereau F, Hauet T, Zal F, Fadel E, et al. Prevention of ischemia-reperfusion lung injury during static cold preservation by supplementation of standard preservation solution with HEMO2life® in pig lung transplantation model. Artif Cells Nanomedicine Biotechnol. déc 2018;46(8):1773-80.
46. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, Soltesz E, Hsich E, Naka Y, et al. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. Lancet Lond Engl. 27 juin 2015;385(9987):2577-84.
47. Beaupré RA, Frazier OH, Morgan JA. Total artificial heart implantation as a bridge to transplantation: a viable model for the future? Expert Rev Med Devices. oct 2018;15(10):701-6.

ANNEXE 1 : DEMANDE DE REFERENCEMENT CENTRIMAG®

Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

À renvoyer au secrétariat du COSEPS AP-HM
80, rue Brochier - 13354 Marseille cedex 05

DEMANDE DE REFERENCEMENT D'UN DISPOSITIF MEDICAL

à remplir conjointement avec le Pharmacien de site en charge des dispositifs

Date de la rédaction : 25.02.11
Version : 2

Rédigé par : Pr P-E. MAGNAN - Dr P. BERTAULT-PERES
Validé par : Bureau du COSEPS

DEMANDEUR

Nom : Pr GARIBOLDI
Qualité : PU-PH
Service: Chirurgie cardiaque

TYPE DE PRODUIT

○ DMI ◉ DMSUU ○ Ligatures ○ Pansements ○ Drapage

DESCRIPTION, USAGE ET INDICATION

La demande de référencement porte sur une nouvelle pompe d'assistance circulatoire par centrifugation CENTRIMAG et son consommable.En effet ses bénéfices sont importants dans cette période de pénurie de greffons cardiaques chez des patients qui devront garder ce type d'assistance plus longtemps qu'une ECMO classique :

-moins d'hémolyse et donc moins de transfusions.

-pas ou peu de changement de circuit contre un changement tous les 5-7 jours actuellement.

Le prix unitaire est de 2500€ auquel se rajoute le circuit (650€) et l'oxygénateur (800€) soit un cout total d'utilisation de 3950€ versus 3550€ pour les circuits complets d'assistance utilisés à ce jour (CARDIO HELP) qui doivent être changés toutes les semaines.

Actuellement entre 60 et 70 assistances sont réalisées par an à la Timone, 90% des patient bénéficent d'une assistance de moins de 7 jours (sevrage, tranplantation ou mise en place d'une assistance plus lourde) seul 7 à 10 patients par an nécessitent une assistance de plus d'une semaine et pourraient bénéficier de cette technique de pompe par centrifugation.

CADRE D'UTILISATION

Hospitalisation complète : OUI
Hospitalisation ambulatoire : Cliquez ici pour taper du texte.
Consultations : Cliquez ici pour taper du texte.
Code du GHS type : Cliquez ici pour taper du texte.

INTERETS

Meilleure efficacité :	◉ Oui	○ Non
Facilité d'utilisation :	◉ Oui	○ Non
Diminution du temps d'intervention :	○ Oui	◉ Non
Diminution de coût :	◉ Oui	○ Non

ANNEXE 2 : AVIS DU COSEPS

Référencement des Dispositifs Médicaux Stériles :

1. Dispositifs Médicaux Stériles à Usage Unique :

- **Cathéter de transfert d'embryons - COOK France - Docteur J. PERRIN – CECOS – Conception** ⇨ Quantités : 760/an - PUHT = ▪ 23,00 € (cathéter) ▪ 20,00 € (obturateur) : le Comité écoute le Docteur J. PERRIN venue présenter le dossier. A ce jour utilisation du cathéter Frydman (CDD) qui permet le transfert des embryons en un temps. Le système COOK est plus sophistiqué : procédure en deux temps ⇨ guide + cathéter avec embryons permettant un meilleur positionnement. Une étude prospective randomisée a été réalisée l'année dernière par le service. Augmentation du taux de grossesses d'un facteur 0.5 et diminution du nombre de cathéters utilisés par transfert. Sur le plan concurrentiel il est important pour le centre de procréation d'avoir ce nouveau système. Il existe un impact financier pour la Pharmacie, mais en parallèle stabilité des coûts pour le service. Il s'agit du cathéter le plus utilisé au monde, mais réticence en France pour son utilisation dans les FIV à cause de son mode de stérilisation (oxyde d'éthylène).
  Le guide sera utilisé dans 5 à 10 % des cas. ⇨ **AVIS FAVORABLE**

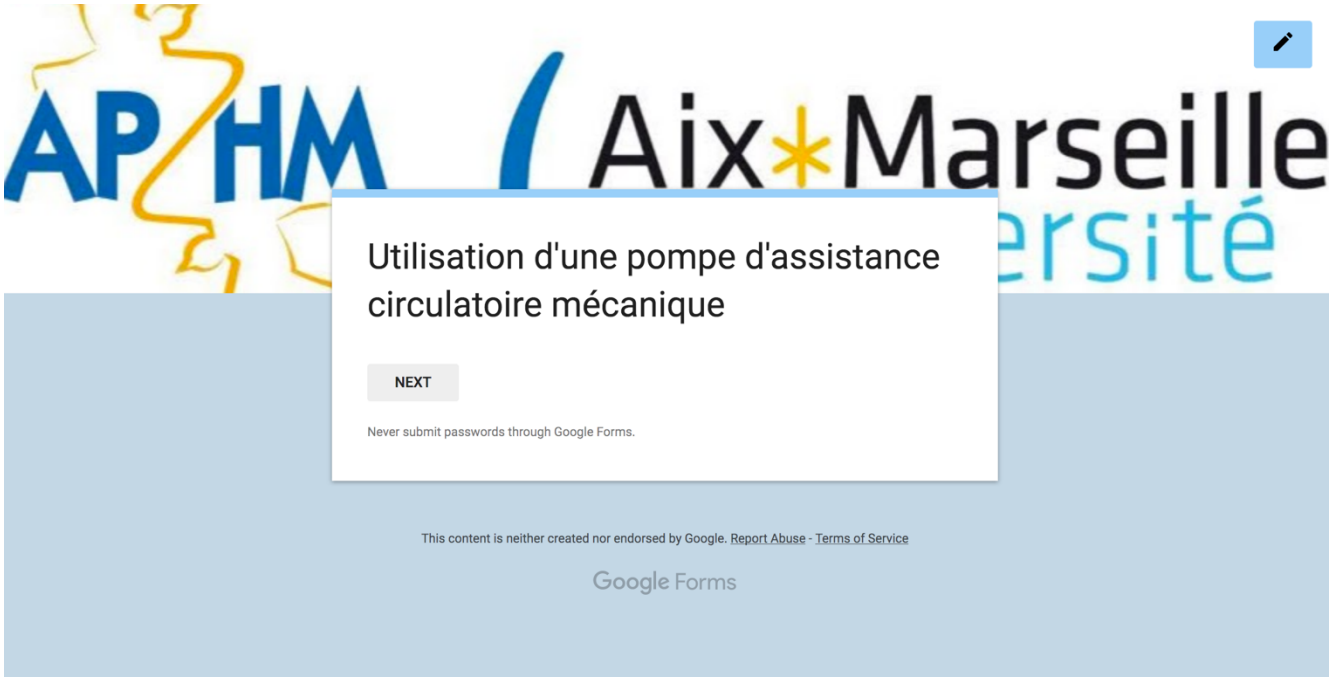
- **Pompe d'assistance circulatoire CentriMag – THORATEC - Professeur V. GARIBOLDI - Chirurgie cardiaque – Timone** ⇨ Quantités : 10/an - PUHT = ▪ 2500,00 € ▪ 650,00 € (circuit) ▪ 800,00 € (oxygénateur) : dans 90 % des cas la nécessité d'une assistance circulatoire est inférieure à 7 jours. La pompe CentriMag sera réservée aux 7 à 10 patients ayant besoin de plus de 7 jours d'assistance ; situation que les utilisateurs sont en mesure de prédire ⇨ **AVIS FAVORABLE**

- **Système BARRX – MEDTRONIC - Professeur M. BARTHET et Professeur P. GRANDVAL - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie - Nord et Timone** ⇨ Quantités = 10 à 20/an - PUHT = ▪ de 1330,00 € à 2700,00 € (cathéter) ▪ 120,00 € (fil-guide) ▪ 40,00 € (capuchons de nettoyage) - MAD du générateur : à ce jour les patients sont orientés vers l'IPC ou l'Hôpital Européen. Le système a été utilisé par les demandeurs dans le cadre d'un PHRC jusqu'à ce jour. Système très efficace avec comorbidité faible. Evite les dégénérescences. Le comité est convaincu de son très grand intérêt. ⇨ **AVIS FAVORABLE**

- **Système de biopsie EnCor – BARD - Docteur P. SILES - Service d'imagerie médicale – Timone** ⇨ Quantités : 12 à 20/an - PUHT = ▪ 150,00 € (sonde) ▪ 215,00 € (introducteur) ▪ 83,00 € (extracteur) ▪ 80,00 € (marqueur) : le Comité écoute le Docteur P. SILES et le Professeur A. JACQUIER venus présenter le dossier. Il s'agit d'un matériel spécifique à la réalisation de macrobiopsies par aspiration sous IRM. Une femme sur 8 sera concernée par un cancer du sein. Dans certains cas il est nécessaire d'avoir recours à l'IRM pour les patientes à haut risque et les bilans d'extension. Les biopsies mammaires sont le plus souvent réalisées sous guidage mammographique ou échographique, mais certaines lésions nécessitant une biopsie ne sont visibles qu'à l'IRM. En IRM, 30 à 60 % des biopsies révèlent l'existence d'un cancer. A ce jour, dans le département, seul l'IPC est équipé de ce système. La France est sous-dotée pour ce type de matériel. En 2017 15 patientes ont été orientées vers l'IPC où il y a actuellement un délai d'attente. Un recrutement externe rapide est donc possible si l'AP-HM devient le second pôle de biopsies mammaires sous IRM des Bouches du Rhône.
  Le planning IRM dispose déjà de la possibilité de réserver un créneau pour les

…

ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE



Numéro d'anonymat *

Your answer

Sexe *

- [ ] Homme
- [ ] Femme

IMC *

Your answer

Age *

Your answer

Date d'entrée (JJ/MM/AA hh:mm) *

Your answer

Date de sortie (JJ/MM/AA hh:mm)

Type de pompe utilisée

Type de pompe *

- ◯ Centrimag
- ◯ CardioHELP
- ◯ Rotaflow
- ◯ Biomedicus

Durée d'utilisation du circuit (heures) *

Your answer

◯ Option 1

BACK NEXT

Utilisation d'une pompe d'assistance circulatoire mécanique

* Required

Untitled Section

Une partie du circuit a-t-il dû être changée durant son utilisation *

- ◯ Oui
- ◯ Non

Pour quel indication le circuit a-t-il été posé ? *

Your answer

BACK NEXT

Utilisation d'une pompe d'assistance circulatoire mécanique

Médication

1- Anticoagulant : DCI

Your answer

1- Anticoagulant : posologie (mg/kg)

Your answer

1- Anticoagulant : durée (en jours)

Your answer

2- Antiagrégant : DCI

Your answer

2- Antiagrégant : posologie (mg/kg)

Your answer

2- Antiagrégant : durée (en jour)

Your answer

3- Antibiothérapie : DCI

Your answer

3- Antibiothérapie : posologie (mg/kg)

Your answer

3- Antibiothérapie : durée (en jour)

Your answer

BACK NEXT

Utilisation d'une pompe d'assistance circulatoire mécanique

* Required

Complications

hémorragie *

0	1	2	3	4	5
○	○	○	○	○	○

thrombose *

0	1	2	3	4	5
○	○	○	○	○	○

Infections *

0	1	2	3	4	5
○	○	○	○	○	○

Arythmies *

0	1	2	3	4	5
○	○	○	○	○	○

AVC / Encéphalopathie *

0	1	2	3	4	5
○	○	○	○	○	○

Hémolyse *

0	1	2	3	4	5
○	○	○	○	○	○

Si hémolyse sous combien de temps (en jours)

Your answer

Embolie gazeuse *

0	1	2	3	4	5
○	○	○	○	○	○

Thrombopénie *

0	1	2	3	4	5
○	○	○	○	○	○

BACK NEXT

Never submit passwords through Google Forms.

Devenir

Immédiat *

- [ ] Décès
- [ ] Sevrage
- [ ] Greffe
- [ ] Coeur artificiel

A long terme *

- [ ] Décès
- [ ] Sortie d'hospitalisation
- [ ] NA

BACK SUBMIT

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.