



**HAL**  
open science

# Caractéristiques cliniques et microbiologiques de l'infection de canule chez les patients assistés par membrane d'oxygénation extra-corporelle périphérique

Hugo Lo Pinto

## ► To cite this version:

Hugo Lo Pinto. Caractéristiques cliniques et microbiologiques de l'infection de canule chez les patients assistés par membrane d'oxygénation extra-corporelle périphérique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. <dumas-02384411>

**HAL Id: dumas-02384411**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02384411v1>**

Submitted on 28 Nov 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.



HAL Authorization

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2018

Thèse N° 3008

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
Spécialité Anesthésie Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 08 février 2018

Par **Hugo LO PINTO**

Né le 20 mars 1989 à Romans sur Isère (26)

**CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET MICROBIOLOGIQUES DE  
L'INFECTION DE CANULE CHEZ LES PATIENTS ASSISTÉS PAR  
MEMBRANE D'OXYGÉNATION EXTRA-CORPORELLE  
PÉRIPHÉRIQUE**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Docteur Nicolas ALLOU

**Membres du Jury**

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Président du jury
Monsieur le Professeur Arnaud WINER	Juge
Monsieur le Professeur Éric BRAUNBERGER	Juge
Monsieur le Docteur Jérôme ALLYN	Juge
Madame le Professeur Silvia IACOBELLI	Rapporteur

# Remerciements

Au Professeur Alexandre OUATTARA,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury, j'ai été particulièrement touché par l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail dès notre première rencontre. Recevez ici le témoignage de mon profond respect.

Au Docteur Nicolas ALLOU,

Merci de m'avoir proposé ce travail, et de m'avoir si bien accompagné dans sa réalisation, depuis mon premier semestre jusqu'à aujourd'hui. Un immense merci également d'avoir permis l'aboutissement de cette thèse : sa publication.

Au Professeur Arnaud WINER,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, mais aussi d'avoir tant participé à la formation de qualité que nous offre l'internat d'anesthésie et réanimation en océan indien.

Au Professeur Éric BRAUNBERGER et au Docteur Jérôme ALLYN,

Merci d'avoir accepté si promptement de faire partie du jury et de juger ce travail.

Au Professeur Silvia IACOBELLI,

Merci d'avoir relu avec autant de soins, d'attention et d'intérêt ce travail, et de m'avoir fait partager vos réflexions. Je suis touché par votre investissement.

A mes parents,

Pour votre amour, votre confiance et votre accompagnement plein d'attention et de respect tout au long de ces études exigeantes, malgré la distance. Ma réussite vous revient en grande partie.

A Justine,

Merci à toi pour la relecture du manuscrit et toutes les corrections que tu as judicieusement proposées avec beaucoup de compétences.

A Benjamin et Vincent,

Pour m'avoir conseillé et incité à débiter ma thèse au plus tôt pour éviter le « rush » du dernier semestre.

A Myriem,

Pour m'avoir aiguillé dans les méandres administratifs...

A toute ma famille, amis sans qui la vie ne serait pas aussi belle.

A mes co-internes avec qui j'ai partagé joies et galères d'internat.

A tous les soignants, ceux que j'ai croisés et côtoyés pendant mes études, ceux qui ont pris le temps de me former, ceux qui m'ont marqués par leur humanité et leurs compétences mises au service du patient.

A Sci-hub pour éliminer tout obstacle sur la voie de la Science.

# **Table des matières**

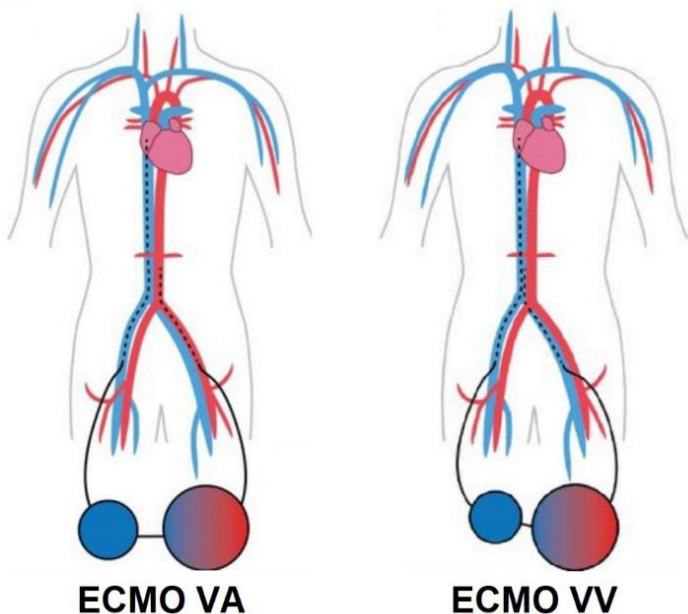
<b>Introduction</b>	<b>4</b>
<b>Objectif du travail de thèse</b>	<b>10</b>
<b>Article original en cours de soumission</b>	<b>11</b>
Résumé de l'article	13
Introduction	14
Méthode	15
Résultats	18
Discussion	21
Conclusion	25
Références de l'article	27
Figure	29
Tableaux	30
<b>Discussion des résultats</b>	<b>35</b>
<b>Conclusion</b>	<b>43</b>
<b>Références</b>	<b>44</b>
<b>Serment d'Hippocrate</b>	<b>49</b>

# Introduction

## Membrane d'Oxygénation Extracorporelle

Le monde médical a vu ses pratiques se modifier grâce aux progrès biotechnologiques de ces dernières années. La réanimation n'a pas échappé à cette avancée et de nouveaux outils thérapeutiques ont ainsi pu voir le jour. L'ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation) fait partie de ces innovations. Cette

technique de suppléance d'organe, aussi appelée ECLS (Extracorporeal life support), permet une assistance cardiaque et respiratoire. Le sang désoxygéné du patient, provenant d'une canule insérée dans une veine de gros calibre, est aspiré grâce à une pompe intégrée au circuit ; il traverse ensuite une membrane qui permet l'extraction du dioxyde de carbone et



l'oxygénation. Le sang ainsi oxygéné est réinjecté dans la circulation systémique du patient, via une deuxième canule. Si le sang oxygéné est réinjecté dans la circulation artérielle, le système est appelé ECMO veino-artérielle (ECMO VA) et apporte un soutien cardio-respiratoire. Par contre si le sang est réinjecté dans la circulation veineuse, le système est appelé ECMO veino-veineuse (ECMO VV) et assure uniquement un soutien respiratoire (1). Concernant l'introduction des canules, il existe deux techniques de mise en place. La première, dont il sera exclusivement traité dans ce travail, est la technique de canulation

périphérique (en percutanée selon la méthode de Seldinger, ou avec un abord chirurgical) au niveau des vaisseaux fémoraux (le plus fréquemment), ou au niveau des vaisseaux supra-cave (artère axillaire, veine jugulaire interne). La deuxième est la technique de canulation centrale, où les canules sont directement placées chirurgicalement, au niveau de l'oreillette droite et de l'aorte ascendante.

Bien que les techniques de circulations extracorporelles soient décrites en chirurgie cardiaque depuis les années cinquante, il faudra attendre 1971 pour voir apparaître une membrane à oxygénation sur les circuits, marquant les débuts de l'ECMO. Cette technique, s'est initialement développée en réanimation néo-natale. Ainsi en 1989, O'Rourke *et al.*, ont montré que la survie globale des nourrissons traités par ECMO était de 97% (28/29) contre 60% (6/10) dans le groupe traité conventionnellement, chez les patients en détresse respiratoire avec hypertension pulmonaire sévère (2). En réanimation adulte, les débuts de l'ECMO sont moins séduisants, avec des taux de mortalité dans les années quatre-vingt, allant jusqu'à 90% dans les syndromes de détresse respiratoire aigüe (SDRA) (3). Au fil des années, avec les progrès de biocompatibilités et de matériels, la mortalité des patients sous ECMO a bien diminué, ce qui permit un véritable essor de ce mode d'assistance temporaire. Ainsi, en 2006, Peek *et al.* dans l'étude randomisée CESAR, ont dévoilé que chez les adultes souffrant de SDRA sévère, la mortalité ou les séquelles graves à 6 mois étaient de 36% (33/90) chez les patients traités par ECMO, contre 51% (46/90) chez les patients ayant bénéficié d'un traitement médical conventionnel (RR 0.69) (4). Le succès de l'ECMO VV en 2009 pour traiter l'épidémie de grippe A H1N1 a fini de populariser son utilisation (5) avec une diminution de 50% de la mortalité en comparaison au traitement habituel (6). Quant à l'ECMO VA, elle permet actuellement, d'après le registre de l'ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) une survie intra-hospitalière de 38.6% des patients en choc cardiogénique réfractaire et de 28.2% des patients en arrêt cardio-respiratoire (ACR) (7).

L'ECMO présente le double avantage de la rapidité de mise en place et de l'efficacité, mais elle est associée à un fort potentiel iatrogène. De ce fait les indications en sont ciblées et restreintes. Les indications et contre-indications de l'ECMO sont résumées dans le tableau ci-dessous, d'après les recommandations sur les indications de l'assistance circulatoire de 2009 (8) ainsi que les travaux de Esper *et al.* (7) et Richard *et al.* (9). A l'heure actuelle, les indications de l'ECMO VA sont limitées au choc cardiogénique réfractaire malgré des

Indications et contre-indications de l'ECMO
<b>ECMO VA : assistance circulatoire et respiratoire</b>
<u>Indications :</u>
« Choc cardiogénique réfractaire malgré une prise en charge médicale optimale »
- Infarctus du myocarde
- Myocardite fulminante
- Insuffisance cardiaque décompensée
- Choc septique
- ACR réfractaire avec étiologie identifiée et réanimation initiale efficace
<u>Contre-Indications absolues :</u>
- Déchéance myocardique sans perspective d'assistance au long terme
- Cirrhose
- Atteinte pulmonaire chronique évoluée
- Insuffisance rénale chronique dialysée
- Défaillance multiviscérale (SOFA* > 15)
<b>ECMO VV : assistance respiratoire</b>
<u>Indications :</u>
« SDRA réfractaire malgré une prise en charge médicale optimale (dont DV**) »
- PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> < 50mmHg avec FiO <sub>2</sub> 100% > 3h
- PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> < 80mmHg avec FiO <sub>2</sub> 100% > 6h
- Hypercapnie > 80mmHg
- Acidose respiratoire avec pH < 7,2 > 6h
- Pression de plateau > 30cm d'eau non contrôlée
<u>Contre-Indications absolues :</u>
- Idem ECMO VA
- SDRA sévère > 7 jours avec des pressions de plateau > 30cm d'eau
<small>*SOFA : Sequential Organ Failure Assessment Score</small>
<small>**DV : Décubitus Ventral</small>

thérapeutiques médicales optimales et peut s'envisager dans le cadre de trois perspectives thérapeutiques. Premièrement dans l'attente de récupération, « bridge-to-recovery » (7), dans le choc cardiogénique post-cardiotomie ou post-transplantation cardiaque ; dans la dysfonction ventriculaire droite secondaire à une hypertension artérielle pulmonaire décompensée ou à une embolie

pulmonaire massive ; dans la cardiopathie septique ; dans le choc cardiogénique par intoxication aux cardiotropes stabilisateurs de membrane ; dans la myocardite fulminante et la cardiomyopathie du post-partum ; dans le choc cardiogénique post-infarctus et enfin dans l'ACR réfractaire avec étiologie identifiée et réanimation initiale efficace (7). Deuxièmement, dans l'attente d'un autre système d'assistance circulatoire, « bridge-to-bridge », lors d'un choc réfractaire avec défaillances d'organes pour contrôler rapidement l'hémodynamique et

espérer une récupération fonctionnelle des organes périphériques en attendant une transplantation ou une implantation d'une assistance de long cours. Et troisièmement dans l'attente de décision, « bridge-to-décision », pour contrôler rapidement le choc cardiogénique et prendre le temps d'évaluer le patient et s'orienter secondairement vers une assistance circulatoire de long court ou bien vers un arrêt thérapeutique.

L'ECMO VV est réservée aux SDRA sévères réfractaires au traitement conventionnel (dont le décubitus ventral) avec un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^1$  inférieur à 50mmHg pendant plus de trois heures, ou inférieur à 80mmHg pendant plus de six heures. Elle est indiquée également dans l'insuffisance respiratoire hypercapnique et/ou obstructive (10), où l'ECMO VV permet une ventilation ultraprotectrice (4ml/kg associé à une fréquence basse) et ainsi une diminution des durées de ventilation (11,12).

### **Complications**

Les complications liées à la présence d'une assistance cardio-respiratoire par ECMO sont nombreuses, parfois graves, voire fatales. En effet la méta-analyse de Vaquer *et al.* en 2017 sur les complications de l'ECMO VV (13), a révélé un taux de complication allant jusqu'à 51% : 40% de complications médicales qui étaient largement dominées par les complications hémorragiques, et 11% de complications mécaniques. La mortalité due aux complications s'élevait à près de 7% (taux de mortalité globale de 37.7%). Les complications infectieuses se déclarent également fréquemment chez ces patients vulnérables, assistés par ECMO, avec des taux rapportés allant de 8% à 64% (14–19). En 2011, l'ELSO rapportait une incidence des infections sous ECMO de 11.7%, pour un taux de 30.6 par 1000 jours d'assistance pour la population adulte (20). Ces infections peuvent être également associées à des complications graves, jusqu'au choc septique pouvant augmenter considérablement la mortalité hospitalière.

---

<sup>1</sup> Rapport de la pression artérielle partielle en oxygène, sur la fraction inspirée en oxygène

En effet, Grasselli *et al.* ont publié en octobre 2017, dans une étude rétrospective, que la mortalité était deux fois plus élevée chez les patients présentant une infection nosocomiale au cours d'un traitement par ECMO (40% versus 20%, HR 2.40) (19). Les infections nosocomiales les plus fréquemment signalées chez les patients soutenus par ECMO sont la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique et la septicémie, avec des incidences jusqu'à 55% et 18% respectivement (14,17). A propos des germes en causes dans les infections nosocomiales des patients sous ECMO les études diffèrent : Haneke *et al.* en 2017, montrent que chez 88 patients traités par ECMO (86% d'ECMO VV) 52% ont présenté une infection nosocomiale et que les pathogènes responsables ne différaient pas de l'écologie générale des services de réanimation (21). Grasselli *et al.* la même année, trouvaient une très forte part de bactéries multi résistantes ; dans leur étude de 82 patients sous ECMO (87% ECMO VV), 56% ont présenté une infection nosocomiale (19) : 48% de ces infections étaient causées par des bacilles Gram négatifs (BGN) dont 60% étaient multi résistants ; 35% étaient causées par des cocci Gram positifs (CGP) dont 50% étaient multirésistants ; et 17% des infections étaient fongiques.

### **Infection de canule**

Les patients assistés par ECMO périphérique présentent une porte d'entrée infectieuse spécifique, en plus de celles habituellement rapportées en réanimation. En effet, les canules d'admission et de réinjection sont des dispositifs intravasculaires et sont donc propices à la colonisation bactérienne, pouvant être responsables d'infections systémiques graves chez ces patients précaires. Il semble que l'infection de canule (IDC) soit fréquente : en effet les études rapportent des taux de 4.2 à 21.5% selon les méthodes diagnostiques (17,18,22) avec un taux moyen de 9.9% d'après la récente méta-analyse de 2017 de Vaquer *et al.* (13). Mais très peu d'études ont rapporté cette complication et aucune grande étude n'a évalué les facteurs de risque et le pronostic de l'IDC chez les patients adultes soutenus par ECMO. A notre

connaissance seules deux études sont actuellement publiées sur le sujet : premièrement le travail préliminaire de Hahne *et al.*, en 2015, sur 94 patients sous ECMO VV et VA (22); et deuxièmement la récente étude rétrospective de Thomas *et al.* publiée en novembre 2017, sur 99 patients sous ECMO VV (23). Dans cette dernière étude le taux d'infection de canule était de 9.7% et le taux de colonisation des canules sans infection était de 32%. Aucune différence n'a été observée sur la mortalité ou la durée de ventilation ou de séjour de réanimation entre les patients présentant une infection de canule et ceux n'en présentant pas. À l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandation nationale (24) ou même internationale pour le diagnostic et la gestion de l'IDC (25). Schmidt *et al.* définissaient en 2012 l'IDC comme étant une culture microbiologique positive de l'extrémité de la canule associée à des signes locaux d'infection avec une culture positive de l'aspiration sous-cutanée à l'aiguille fine (17).

Thomas *et al.* en 2017 ont quant à eux défini l'IDC comme une culture microbiologique positive de l'extrémité de la canule associée à des signes systémiques d'infection sans autre point d'appel (23).

### **Service de réanimation**

La réanimation polyvalente du centre hospitalo-universitaire Felix Guyon à Saint-Denis de la Réunion comporte vingt-trois lits. L'ECMO est utilisée dans ce service depuis 2009, les équipes sont donc entraînées à cette thérapeutique. Le service possède plusieurs machines, avec deux modèles différents : Sorin® ou Maquet®. Cette réanimation, à proximité du service de chirurgie cardiaque, draine les patients d'une grande partie de la Réunion mais aussi de tout l'océan indien. Près de mille patients y sont hospitalisés chaque année, avec plusieurs dizaines d'implantation d'ECMO par an. Ce centre est donc propice à l'élaboration d'une grosse cohorte de patients pour étudier cette complication fréquente mais encore mal connue qu'est l'infection de canule.

## **Objectif du travail de thèse**

Une meilleure connaissance des caractéristiques cliniques et microbiologiques de l'IDC chez les patients assistés par ECMO périphérique pourrait aider à réduire les facteurs de risque associés à cette infection nosocomiale, à adapter des mesures de prévention et pourrait améliorer la prise en charge des patients atteints.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'incidence, les facteurs de risques, les caractéristiques microbiologiques et le pronostic des patients sous membrane d'oxygénation extracorporelle périphérique ayant une infection de canule.

## Article original accepté pour publication

### Decision on ASAIO-17348R2

1 message

ASAIO Journal <em@editorialmanager.com>

29 décembre 2017 à 18:44

Répondre à : ASAIO Journal <asaio.journal@gmail.com>

À : lopintohugo@gmail.com

You are being carbon copied ("cc:'d") on an e-mail "To" "nicolas allou" [nicolas.allou@hotmail.fr](mailto:nicolas.allou@hotmail.fr)

RE: ASAIO-17348R2, entitled "Cannula-related infection in patients supported by peripheral ECMO: clinical and microbiological characteristics"

Dear Dr allou,

I am pleased to inform you that your work has now been accepted for publication in the ASAIO Journal. All manuscript materials will be forwarded immediately to the production staff for placement in an upcoming issue.

All accepted manuscripts will publish online ahead-of-print (Online First) approximately 4 weeks after acceptance. The Online First version receives a DOI and can be cited as soon as it is posted. Please note the publisher will copyedit the article prior to Online First posting, and therefore the Online First version does not include author proof corrections.

If any authors wish to be alerted on twitter when your paper posts online, please reply with your twitter handle.

Thank you for submitting your interesting and important work to the ASAIO Journal.

Sincerely,

Mark S. Slaughter, MD

Editor-in-Chief

ASAIO Journal

[www.asaijournal.com](http://www.asaijournal.com)

Facebook [fb.me/ASAIOJournal](https://www.facebook.com/ASAIOJournal)

Twitter [@asaiojournal](https://twitter.com/asaiojournal)

# **Cannula-related infection in patients supported by peripheral ECMO: clinical and microbiological characteristics**

<sup>1</sup>Nicolas Allou, MD, <sup>1</sup>Hugo Lo Pinto, MD, <sup>1</sup>Romain Persichini, MD, <sup>1</sup>Bruno Bouchet, MD, <sup>2</sup>Eric Braunberger, MD, <sup>3</sup>Nathalie Lugagne, MD, <sup>4</sup>Olivier Belmonte, MD, <sup>1</sup>Olivier Martinet, MD, Benjamin Delmas, MD, <sup>1</sup>Laurence Dangers, MD, PhD, <sup>1</sup>Jérôme Allyn, MD

**Running title: Cannula-related infection and ECMO**

**Word count: 2879**

**Abstract Word count: 218**

<sup>1</sup>Réanimation polyvalente, Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, Saint Denis, Allée des Topazes 97405, France

<sup>2</sup>Chirurgie cardiaque, Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, Saint Denis, Allée des Topazes 97405, France

<sup>3</sup>Unité d'Hygiène et de lutte Contre les Infections Hospitalières, Centre Hospitalier Universitaire Felix Guyon, Allée des Topazes 97405 Saint Denis, France

<sup>4</sup>Bactériologie, Centre Hospitalier Universitaire Felix Guyon Allée des Topazes 97405 Saint Denis, France

## **Corresponding Author:**

Nicolas Allou, MD

Hôpital Félix Guyon, Réanimation polyvalente, Bellepierre 97405 Saint-Denis, France

E-mail: [nicolas.allou@chu-reunion.fr](mailto:nicolas.allou@chu-reunion.fr)

**Key words:** extracorporeal membrane oxygenation; cannula; mortality; morbidity; bacterial infections; antibiotics.

This work was internally funded.

Conflict of interest: none declared.

## Abstract

Little is known about cannula-related infection (CRI) in patients supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The aim of this study was to assess the incidence, the risk factors, prognosis, and microbiological characteristics of CRI in patients supported by ECMO. This retrospective cohort study was conducted in one intensive care unit. Among 220 consecutive patients with peripheral ECMO, 39 (17.7%) developed CRI. The incidence of CRI was 17.2 per 1000 ECMO-days. The main isolated microorganisms were Enterobacteriaceae (38%), *Staphylococcus spp.* (28.2%) (8.5% were methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and 19.7% were coagulase-negative staphylococci) and *Pseudomonas aeruginosa* (18.3%). Bacteraemia was present in 23 cases (59.7%). In multivariate analysis, the risk factors for CRI were longer ECMO duration ( $P=0.006$ ) and higher Simplified Acute Physiology score 2 ( $P=0.004$ ). Forty-one percent of patients with CRI needed surgical management of the infected site. Cannula-related infection was not associated with higher in-hospital mortality ( $P = 0.73$ ), but it was associated with a longer stay in ICU ( $P < 0.0001$ ) and a longer stay in hospital ( $P = 0.002$ ). In conclusion, CRI is frequent in patients with ECMO and associated with a longer stay in hospital. Risk factors for CRI were longer ECMO duration and higher Simplified Acute Physiology score 2. Concomitant bacteraemia was frequent (59.7%) and CRI should be strongly investigated in cases of positive blood culture.

## Background

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a support system that is increasingly being used to aid patients with refractory cardiogenic shock or refractory acute respiratory distress syndrome. Nosocomial infection frequently occurs in patients supported by ECMO, with reported rates ranging between 8% and 64%.<sup>1-5</sup> This complication can be associated with worse outcome, including in-hospital mortality due to septic shock.<sup>4</sup> The most frequently reported nosocomial infections in patients supported by ECMO are ventilator-associated pneumonia and bloodstream infection.<sup>1,4</sup> While it appears that cannula-related infection (CRI) is also frequent,<sup>4,6</sup> few studies have reported this complication and no large study has assessed the risk factors and prognosis of CRI in patients supported by ECMO.<sup>6</sup> At present there are no guidelines for the diagnosis and management of CRI. A better knowledge of the characteristics of CRI in patients supported by ECMO could help reduce the risk factors associated with this infection and could improve the management of affected patients. The aim of this study was to assess the incidence, risk factors, microbiological characteristics, and prognosis of CRI in patients supported by ECMO.

## **Material and methods**

This observational study was approved by the Institutional Review Board of the Committee of the French Intensive Care Society and was declared to the Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL MR-003, N° 2000694). The need for informed consent was waived because of the observational and retrospective nature of the study.

### **Selection of the study sample**

This retrospective cohort study was conducted between January 2010 and December 2016 in a 23-bed mixed medical/surgical ICU at a French university hospital.

All patients hospitalized in ICU who underwent ECMO were consecutively evaluated. The exclusion criteria were: age < 18 years old, ECMO duration < 2 days, and application of central ECMO.

Cannulation was either percutaneous by the Seldinger technique or open under direct vision. In case of venoarterial ECMO with femoro-femoral cannulation, both cannulas were usually implanted via vessels of the same groin and a distal perfusion catheter was used to maintain perfusion distal to the arterial cannula.

### **Cannula-related infection diagnosis**

The cannula were removed under sterile conditions at the end of ECMO therapy. The tips were sent for microbiological examination when CRI was suspected.

In the absence of a definition in the literature and guidelines, we chose to define microbiologically-proven CRI as follows: (1) local signs of infection at the site of cannula insertion; (2) a positive microbiological sample taken from: (a) the site of infection via subcutaneous fine-needle aspiration or (b) through surgical exploration, or (c) from the cannula tip; (3) infection occurring within 30 days after ECMO insertion, as per the criteria of

the Centers for Disease Control and Prevention and the National Nosocomial Infections Surveillance System.<sup>7</sup> Only the first episode of CRI was studied.

Blood cultures were performed only when an infection was suspected.

The site of cannula was cleaned with povidone iodine-alcohol and covered with an occlusive, transparent dressing each 2 days

Systemic antibiotic prophylaxis was not used, except in the case of patients who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and who received cefamandole every two hours during surgery.

No protocol changes underwent during the study period

### **Susceptibility testing and empiric antimicrobial therapy**

Empiric antimicrobial therapy based on local guidelines was initiated when CRI was suspected.

Susceptibility testing was determined by the disk-diffusion method, following the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.<sup>8</sup>

### **Data collection and factors associated with cannula-related infection management**

The variables associated with the development of CRI were assessed by comparing the characteristics of patients with CRI with those of patients without CRI.

The following characteristics were collected: age; gender; Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 2; body mass index; previous coronary artery disease; hypertension; chronic renal failure with dialysis; chronic obstructive pulmonary disease; hyperlipidemia; diabetes mellitus; history of congestive heart failure; immunosuppression; liver cirrhosis, cancer; peripheral vascular disease; smoking (current or former); hazardous alcohol use and biochemistry data and organ failures at ECMO cannulation.

We also recorded the antibiotics administered for any reason within 24 hours prior to ECMO initiation, including the ranking of beta-lactams.<sup>9</sup> We also recorded the reason for ECMO support, the lengths of stay in ICU and hospital before ECMO initiation, the location of peripheral ECMO support (operation room or not), the site of ECMO cannulation, and the presence or not of an intra-aortic balloon pump.

### **Outcome**

Patient outcome was documented, including in-hospital mortality and lengths of stay in ICU, and hospital.

### **Statistical analysis**

Results were expressed as total number (percentage) for categorical variables and as median [25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles] for continuous variables, as appropriate. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney test, and categorical variables were compared using the Chi-square test or the Fisher's exact test, as appropriate. In bivariate analysis, the risk factors for CRI with  $P < 0.1$  were entered into a multivariate logistic regression analysis using backward selection with  $P < 0.05$ . Collinearity between independent risk factors was tested; when collinearity was identified between two risk factors, the most clinically relevant factor was selected to construct the multivariate model. A  $P$  value  $< 0.05$  was considered significant. Analyses were performed using SAS statistical software (8.2, Cary, NC, USA).

## **Results**

### **Study Population**

Over the study period, 355 patients were supported by ECMO. Among these, 135 patients were excluded (21 were < 18 years old, 25 received central ECMO, and 89 received peripheral ECMO during < 2 days). The remaining 220 patients formed the cohort of this study (Figure 1).

Patient characteristics at ICU admission and ECMO cannulation are shown in Tables 1 and 2.

The median age was 52 [43-64] and the median SAPS 2 on admission was 56 [42-72].

One hundred and fifty-one patients (68.6%) received venoarterial ECMO. The main indications for ECMO were acute respiratory distress syndrome in 63 cases (28.6%), cardiogenic shock postcardiotomy in 56 cases (25.5%), and acute myocardial infarction in 47 cases (21.4%) (Table 2).

### **Diagnostic and distribution of microorganisms**

Thirty-nine cases of CRI (17.7%) were diagnosed 9 [7-14] days after ECMO cannulation. The incidence of CRI was 17.2 per 1000 ECMO-days: 9.2 per 1000 ECMO days in the venovenous ECMO group and 23.6 per ECMO days in the venoarterial ECMO group ( $P=0.11$ ). In the femoro-jugular ECMO group 8 of the 61 patients (13.1%) developed CRI, the cannula involved was the jugular one in 3 cases and the femoral one in the remaining 5 cases. Thirty-one of 155 the patients of the femoro-femoral group developed CRI (20%) and 0 of the 4 patients of the femoro-axillar group developed CRI. Leading to a total of 35 femoral cannulae infections.

Diagnosis of CRI was performed during ECMO support in 31 cases (79.5%) and after ECMO was removed in 8 cases (20.5%).

A total of 71 microorganisms were cultured (Table 3), and CRI was found to be polymicrobial in 13 cases (33.3%).

The most frequently isolated bacteria were Enterobacteriaceae (38%), *Staphylococcus spp* (28.2%) and *Pseudomonas aeruginosa* (18.3%). Among the 20 *Staphylococcus spp* strains: 6 were *Staphylococcus aureus* strains (all were sensitive to methicillin) and 14 were coagulase-negative staphylococci strains (9 were resistant to methicillin) (Table 3). Bacteremia was present in 23 cases (59.7%).

### **Empiric antibiotic therapy, susceptibility of microorganisms, and surgical management**

In the study cohort, 26.2% of Gram-negative bacilli strains were susceptible to amoxicillin/clavulanate, 69% to piperacillin/tazobactam, 73.8% to ceftazidime, and 92.9% to imipenem (Table 4).

Twenty-two patients received a combination therapy with broad-spectrum antibiotic agents targeting non-fermenting Gram-negative bacilli and methicillin-resistant *Staphylococcus spp*. (56.4%). The most frequently prescribed empiric antibiotic regimen was a combination of piperacillin/tazobactam and vancomycin (or linezolid) (23.1%). The rate of appropriate empiric antimicrobial therapy was 66.7%.

Among the 39 patients with CRI, 23 (59%) were treated only with antibiotics and 16 (41%) received antibiotics and surgical exploration of the infected site with debridement of infected tissue.

Cannulas were removed in 18 cases because of CRI (46.2%). The cannulation site was changed in three cases because of CRI (7.7%).

### **Risk factors associated with cannula-related infection**

In bivariate analysis, the factors ( $P < 0.1$ ) associated with CRI were: higher SAPS 2 ( $P = 0.02$ ), male sex ( $P = 0.04$ ), longer ECMO duration ( $P = 0.015$ ), shorter prothrombin time ( $P = 0.065$ ), greater number of units of red blood cells transfused during ECMO support ( $P = 0.02$ ), lower median daily nadir haemoglobin ( $P = 0.055$ ), and renal replacement therapy ( $P = 0.022$ ).

Antibiotic therapy at the time of ECMO cannulation was not associated with reduced CRI ( $P = 0.57$ ), regardless of levels of beta-lactams (Table 2).

After multivariate analysis, factors independently associated with CRI were longer ECMO duration (per day increment) (OR: 1.065, 95%CI: 1.018-1.114,  $P=0.006$ ) and higher SAPS 2 (per point increment) (OR: 1.028, 95%CI: 1.009-1.047,  $P=0.004$ ) (Table 5).

### **Prognosis**

In-ICU mortality was 47.3%. Cannula-related infection was not associated with increased mortality (19 patients died in the group with CRI (48.7%) vs. 85 (47%) in the group without CRI,  $P = 0.73$ ).

The median duration of stay in ICU was 23 [17-40] days in the CRI group vs. 15 [9-23] days in the non-CRI group ( $P < 0.0001$ ). The median duration of stay in hospital was 40 [21-59] days in the CRI group vs. 24 [13-40] days in the non-CRI group ( $P = 0.002$ ).

## Discussion

To our knowledge, this is the largest study evaluating the incidence, microbiological characteristics, and impact of CRI in patients supported by ECMO. The main results of this study were as follows: (1) the incidence of CRI in patients supported by ECMO was high; (2) the factors significantly associated with CRI after multivariate analysis were longer ECMO duration and higher SAPS 2.

The rate of CRI observed in our center (17.7%) was high compared to previously reported rates, as these range between 3.5% and 15%.<sup>3,4,6</sup> This high rate may be due to the fact that CRI was the specific focus of our study. Hahne *et al.* also focused specifically on this complication, and the rate they found (15%) was similar to ours.<sup>6</sup> By contrast, Schmidt *et al.* observed a lower incidence of CRI (10%), likely because they investigated this complication 24 hours after ECMO initiation and within 48 hours after ECMO discontinuation.<sup>4</sup> In our study, 20.5% of CRI diagnoses were performed after ECMO removal. Indeed, it seems unlikely that an infection (for instance, of the Scarpa) observed a few days after ECMO discontinuation is unrelated to the cannulation. Thus, the Centers for Disease Control and Prevention defines a surgical site of infection as one in which an infection occurs within 30 days after surgery.<sup>7</sup>

In the present study, the most frequently isolated microorganisms were Enterobacteriaceae (38%), *Staphylococcus spp.* (28.2%), and *Pseudomonas aeruginosa* (18.3%). Studies reporting microorganisms isolated in patients with CRI and supported by ECMO yielded variable results, with rates of isolated Enterobacteriaceae ranging between 7% and 56%, of *Staphylococcus spp.* between 17% and 40%, and of non-fermenting Gram-negative bacilli between 7% and 33%.<sup>2,4,6</sup> In studies evaluating CRI, we (2.6%) and others (0%) have reported very low incidence of fungal infection (Schmidt *et al.* Hahne *et al.*).<sup>4,6</sup> Nevertheless,

lasting the study period the additional routine use of fungal bottles was not performed that could lead to underestimate the real incidence of fungal infections in patients supported by ECMO.

There is no data in the literature on the susceptibility to antibiotics of pathogens cultured from CRIs. In our study, the rate of appropriate empiric antimicrobial therapy was low (66.7%). This may be explained by the fact that CRI was polymicrobial in 1/3 of the cases, with a high proportion of resistant Gram-negative bacilli strains (31% and 26.2% were resistant to piperacillin/tazobactam and ceftazidime, respectively) and of methicillin-resistant *Staphylococcus spp.* This high proportion of resistant microorganisms is related to the characteristics of the study population: Selection pressure was high (as 65.5% of the patients received antibiotic therapy on the day of ECMO insertion), and the median delay of CRI diagnosis after ECMO insertion was 9 days.<sup>10</sup>

The only identified risk factors for CRI in our cohort of 220 patients were longer ECMO duration and higher SAPS 2. One previous study specifically investigated the risk factors associated with CRI in 94 adult patients with ECMO, but the only risk factor it identified was positive blood culture.<sup>6</sup> ECMO duration<sup>1-3,5</sup> and higher severity score on admission<sup>1,4</sup> are frequently reported in the literature as risk factors for nosocomial infection in patients supported by ECMO. Others factors associated with nosocomial infection in patients with ECMO are presence of an autoimmune disease, and insertion of venovenous as opposed to venoarterial ECMO.<sup>3</sup>

Many centers administer antibiotic prophylaxis to patients supported by ECMO. Thus, a survey showed that 74% of centers resort to antibiotic prophylaxis, with great variability in the choice of antibiotics and the duration of prophylaxis.<sup>11</sup> However, antibiotic prophylaxis has failed to show a beneficial effect in preventing nosocomial infection in patients supported

by ECMO.<sup>12</sup> In our study, the use of antibiotic prophylaxis was not associated with lower rates of CRI.

We found concomitant bacteraemia to be frequent among patients with CRI (59.7%). These results are confirmed by those of Hahne *et al.*, who found that positive blood culture constitutes a risk factor for CRI.<sup>6</sup> In view of this, they recommend that blood cultures be taken frequently from patients with prolonged duration of ECMO, and that CRI be strongly investigated in cases of positive blood culture. This may be easy to accomplish, as many centers already perform daily blood cultures as part of routine surveillance in patients with ECMO.<sup>11,13</sup>

While bundle care has been shown to successfully reduce central line-associated bloodstream infections,<sup>14</sup> it is difficult to apply in the case of patients with ECMO. Overall, measures to prevent CRI are lacking, and a better understanding of this complication is needed. Future studies should investigate other approaches to reducing CRI, including bathing with chlorhexidine gluconate,<sup>15,16</sup> antimicrobial impregnation, coating on cannula tip of ECMO as has been performed with central venous catheters.<sup>17</sup>

Management of patients with CRI remains a challenge. Early administration of antimicrobial agents in patients with CRI should be systematic. Cannulas, like other medical devices, can serve as a substrate for microorganism's biofilm infection, necessitating biofilm extirpation. Removal or early change of the infected cannula should always be discussed (ICU physician's, cardiologist, surgeon) especially in case of septic shock. Bacterial biofilm formation on the ECMO cannulas may play a key role in infection. Bacterial biofilms on device surfaces are difficult to eradicate and CRI are not easily treated as many ECMO cannulas are not easily replaced. It has been showed that combination of putative anti-biofilm agents and antibiotics might be useful in treatment of biofilm infections.<sup>18</sup>

The mortality rate reported here (47.3%) is similar to that observed in previous studies of nosocomial infection in patients with ECMO (between 34.2% and 68.3%).<sup>1,3,4</sup> We found that patients with CRI did not have higher mortality rates compared with patients without CRI; however, they had longer stays in ICU and hospital. Aubron *et al.* and Schmidt *et al.* found similar outcomes in patients with nosocomial infection.<sup>1,4</sup>

Our study has some limitations. The retrospective nature of the analysis is obviously a weakness. The diagnosis of CRI remains a challenge, as there are no guidelines available for clinicians. The data presented here correspond to usual medical management, which can also be viewed as a limitation. This single-center study does not provide any definitive conclusions for other institutions, especially as regards the choice of antibiotics. Single-center studies are useful to reveal local ecological patterns, while larger studies uncover regional and even global trends not apparent in smaller studies. Our study population may be considered small; yet, to our knowledge, it is the largest cohort addressing the issue of CRI in patients with ECMO. Previous publications analysed a limited number of patients with nosocomial infection: 45 patients in Sun *et al.*,<sup>3</sup> 94 in Hahne *et al.*,<sup>6</sup> 114 in Hsu *et al.*,<sup>2</sup> and 220 in Schmidt *et al.*<sup>4</sup> Only documented cases of CRI were taken into account in our study, which may lead to underestimating their incidence. The cannula tips were sent for microbiological examination and blood cultures were performed only when CRI was suspected this could lead to underestimate the real incidence of CRI. In our study many patients underwent surgery and probably we have an aggressive policy regarding the management of CRI that is debatable.

In addition, this study suffers from a possible lack of power because of the low number of patients and events evaluated. In the multivariate analysis, there were 8 variables per predictor event, and the rule that logistic regression should be used with a minimum of 10 events per predictor variable is based only on few studies.<sup>19,20</sup> It has also been shown that type 1 errors

were not severe, with 5 to 9 events per predictor variable, and were comparable with 10 to 16 events per predictor variable in many circumstances.<sup>21</sup>

## **Conclusion**

Cannula-related infection is frequent in patients supported by ECMO (17.2 CRI per 1000 ECMO-days), and it is associated with a longer stay in hospital. Risk factors for CRI were longer ECMO duration and a higher risk score. Concomitant bacteraemia was frequent among patients with CRI (59.7%) and CRI should be strongly investigated in cases of positive blood culture. Medical management of this complication could require frequent surgical exploration of the surgical site. Future studies should investigate other approaches to reducing CRI.

## **Declarations**

### **List of abbreviations**

**CRI:** cannula-related infection

**ECMO:** extracorporeal membrane oxygenation

**ICU:** Intensive Care Unit

**SAPS 2:** Simplified Acute Physiology score 2

### **Ethics approval and consent to participate**

This observational study was approved by the Institutional Review Board of the Committee of the French Intensive Care Society (CE SRLF17-21) and was declared to the Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL MR-003, N° 2000694).

The need for informed consent was waived because of the observational and retrospective nature of the study.

### **Availability of data and material**

The dataset used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### **Competing interest**

none declared.

### **Funding**

This work was internally funded.

### **Authors Contributions**

AN and LPH had full access to all of the data in the study, and they take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

*Study concept and design:* AN, AJ, LPH and BB

*Acquisition of data:* LPH, AN, BB, NL, OB, BE

*Analysis and interpretation of data:* AN, AJ, LPH, MO, DL, PR, DB, BE.

*Drafting of the manuscript:* AN, AJ

*Critical revision of the manuscript for important intellectual content:* AN, AJ, LPH, MO, PR, DB, DL.

*Statistical analysis:* AJ, AN, DL.

*Obtained funding:* Support was provided solely from institutional and/or departmental sources.

*Administrative, technical, or material support:* AN, AJ, MO, DL, PR, DB, BE.

*Study supervision:* AN, AJ, MO, DL, PR, DB, BE.

### **Acknowledgments**

Not applicable

## References

1. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al. Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation: risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:24-30, 2013.
2. Hsu MS, Chiu KM, Huang YT, Kao KL, Chu SH, Liao CH. Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. *J Hosp Infect* 73:210-6, 2009.
3. Sun HY, Ko WJ, Tsai PR, Sun CC, et al. Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:1125-32 e2, 2010.
4. Schmidt M, Brechot N, Hariri S, et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis* 55:1633-41, 2012.
5. O'Neill JM, Schutze GE, Heulitt MJ, Simpson PM, Taylor BJ. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 27:1247-53, 2001.
6. Hahne K, Horstmann C, Fischer D, Köck R, Peters G, Lebiedz P. Cannula-related infection in adult medical intensive care unit patients undergoing extracorporeal life support and extracorporeal membrane oxygenation. *J Hosp Infect* 91:372-4, 2015.
7. Procedure-associated Module. Surgical Site Infection Event. Center for disease Control and Prevention (CDC) 2017. <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf>, 2017.
8. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2016. [www.eucast.org/](http://www.eucast.org/).
9. Weiss E, Zahar JR, Lesprit P, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of beta-lactams. *Clin Microbiol Infect* 21:649 e1-10, 2015.
10. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 157:531-9, 1998.
11. Kao LS, Fleming GM, Escamilla RJ, Lew DF, Lally KP. Antimicrobial prophylaxis and infection surveillance in extracorporeal membrane oxygenation patients: a multi-institutional survey of practice patterns. *ASAIO J* 57:231-8, 2011.
12. O'Horo JC, Cawcutt KA, De Moraes AG, Sampathkumar P, Schears GJ. The Evidence Base for Prophylactic Antibiotics in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J* 62:6-10, 2016.
13. Glater-Welt LB, Schneider JB, Zinger MM, Rosen L, Sweberg TM . Nosocomial Bloodstream Infections in Patients Receiving Extracorporeal Life Support: Variability in Prevention Practices: A Survey of the Extracorporeal Life Support Organization Members. *J Intensive Care Med* Feb 10. pii: 0885066615571540, 2015.
14. Blot K, Bergs J, Vogelaers D, Blot S, Vandijck D. Prevention of central line-associated bloodstream infections through quality improvement interventions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 59:96-105, 2014.
15. Afonso E, Blot K and Blot S. Prevention of hospital-acquired bloodstream infections through chlorhexidine gluconate-impregnated washcloth bathing in intensive care units: a

systematic review and meta-analysis of randomised crossover trials. *Euro Surveill* 21 Nov 17;21(46). pii: 30400, 2016.

16. Swan JT, Ashton CM, Bui LN, et al. Effect of Chlorhexidine Bathing Every Other Day on Prevention of Hospital-Acquired Infections in the Surgical ICU: A Single-Center, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 44:1822-32, 2016.

17. Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA, O'Riordan E, Pau WS, Saint S. Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev* ;3:CD007878, 2016.

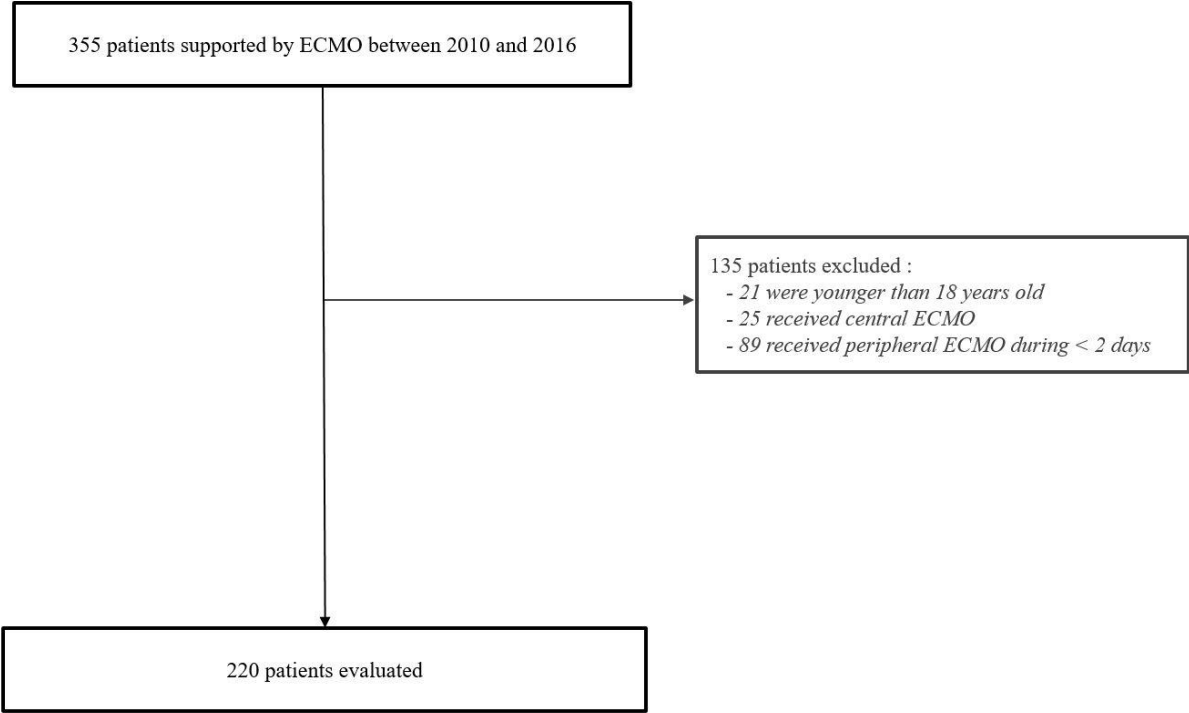
18. Belfield K, Bayston R, Hajduk N, Levell G, Birchall JP, Daniel M. Evaluation of combinations of putative anti-biofilm agents and antibiotics to eradicate biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*;72:2531-8, 2017.

19. Concato J, Peduzzi P, Holford TR, Concato J, Peduzzi P, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis. I. Background, goals, and general strategy. *J Clin Epidemiol* 48 :1495-501, 1995.

20. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Peduzzi P, Concato J, Kemper E. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 49:1373-9, 1996.

21. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 165:710-8, 2007.

**Figure 1 – Flow chart**



**Table 1 - Clinical characteristics at ICU admission**

Variable	Total (n=220)	Cannula-related infection		<i>P</i>
		Yes (n=39)	No (n=181)	
Simplified Acute Physiology Score 2, median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	56 [42-72]	64 [50-81]	55 [40-71]	0.02
Male, n (%)	149 (67.7)	21 (53.8)	128 (70.2)	0.04
Age (years), median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	52 [43-64]	56 [42-65]	52 [43-63]	0.79
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 [21.7-30]	26.1 [22.4-29.3]	25 [21.5-30.3]	0.65
Previous coronary artery disease, n (%)	47 (21.3)	6 (15.4)	41 (22.7)	0.32
Hypertension, n (%)	83 (37.7)	16 (41)	67 (37)	0.64
Chronic renal failure with dialysis, n (%)	17 (7.7)	2 (5.1)	15 (8.3)	0.5
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	11 (5)	2 (5.1)	9 (5)	0.97
Hyperlipidaemia, n (%)	32 (14.5)	3 (7.7)	29 (16)	0.18
Diabetes mellitus, n (%)	64 (29.1)	11 (28.2)	53 (29.3)	0.89
History of congestive heart failure, n (%)	37 (16.8)	9 (23.1)	28 (15.5)	0.25
Immunosuppression, n (%)	12 (5.5)	3 (7.7)	9 (5)	0.5
Liver cirrhosis, n (%)	5 (2.3)	1 (2.6)	4 (2.2)	0.89
Cancer, n (%)	5 (2.3)	0	5 (2.8)	0.29
Peripheral vascular disease, n (%)	20 (9.1)	2 (5.1)	18 (9.9)	0.34
Smoking (current or former), n (%)	73 (33.2)	10 (25.6)	63 (34.8)	0.27
Hazardous alcohol use, n (%)	49 (22.3)	7 (17.9)	42 (23.2)	0.47
Antibiotic therapy in last 3 months, n (%)	43 (19.5)	8 (20.5)	35 (19.3)	0.87

Results are expressed as median [25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles] or number (%)

**Table 2** - Clinical characteristics at ECMO cannulation

Variable	Total (n=220)	Cannula-related infection		P
		Yes (n=39)	No (n=181)	
Length of stay in hospital before ECMO (day), median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	2 [0-8]	1 [0-10]	2 [0-8]	0.37
Length of stay in ICU before ECMO (day), median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-0]	0.14
Antiplatelet therapy, n (%)	57 (25.9)	7 (17.9)	50 (27.6)	0.21
Glasgow Coma Scale score, median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	15 [14-15]	15 [13-15]	15 [15-15]	0.19
Catecholamines, n (%)	199 (90.5)	35 (89.7)	164 (90.1)	0.87
Mechanical ventilation, n (%)	201 (91.4)	35 (89.7)	166 (91.7)	0.69
Renal replacement therapy, n (%)	83 (37.7)	21 (53.8)	62 (34.3)	0.022
Lactate level (mmol/L), median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	4.9 [2.6-10.1]	5.7 [3.6-11.2]	4.8 [2.5-9.6]	0.14
pH, median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	7.27 [7.16-7.4]	7.26 [7.16-7.4]	7.27 [7.17-7.4]	0.51
Total bilirubin level (μmol/L) , median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	18 [9-32]	22 [8-36]	9 [16-31]	0.35
Platelet count (G/L), median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	151 [73-219]	139 [76-192]	151 [73-222]	0.62
Prothrombin time (%), median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	49 [35-69]	44 [31-60]	50 [36-70]	0.065
Hemoglobin level (g/dL) , median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	9.3 [8-11]	10.2 [8.2-11.3]	9.1 [7.9-10.9]	0.25
Creatinine level (μmol/L) , median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	123 [87-181]	136 [100-194]	120 [85-177]	0.12
Lactatemia (mmol/L), median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	4.9 [2.6-10.1]	5.7 [3.6-11.2]	4.8 [2.5-9.6]	0.34
Operating room for ECMO cannulation, n (%)	104 (47.3)	16 (41)	88 (48.6)	0.39
Percutaneous implantation of ECMO, n (%)	132 (60)	26 (66.7)	106 (58.6)	0.35
Reason for ECMO				
Cardiac arrest, n (%)	16 (7.3)	5 (12.8)	11 (6.1)	0.14
Dilated cardiomyopathy, n (%)	10 (4.5)	1 (2.6)	9 (4.8)	0.51
Myocarditis, n (%)	7 (3.2)	2 (5.1)	5 (2.6)	0.45
Acute myocardial infarction, n (%)	47 (21.4)	12 (30.8)	35 (18.5)	0.11
Postcardiotomy, n (%)	56 (25.5)	6 (15.4)	50 (27.6)	0.11
Acute respiratory distress syndrome, n (%)	63 (28.6)	9 (23.1)	54 (28.6)	0.4
Any antibiotic at the time of ECMO cannulation	144 (65.5)	24 (61.5)	120 (66.3)	0.57
Ranking of beta-lactams $\geq 3^a$ , n (%)	87 (39.5)	14 (35.9)	73 (40.3)	0.61
Ranking of beta-lactams $\geq 4^a$ , n (%)	38 (17.3)	6 (15.4)	32 (17.7)	0.73
Ranking of beta-lactams of $6^a$ , n (%)	14 (6.4)	3 (7.7)	11 (6.1)	0.71
Macrolide, n (%)	38 (17.3)	6 (15.4)	32 (17.7)	0.73
Site of ECMO cannulation, n (%)				
Femoro-jugular, n (%)	61 (27.7)	8 (20.5)	53 (29.3)	0.27
Femoro-femoral, n (%)	155 (70.5)	31 (79.5)	124 (68.5)	0.17
Femoro-axillar, n (%)	4 (1.8)	0	4 (2.2)	0.78
Limb ischemia, n (%)	10 (4.5%)	2 (5.2%)	8 (4.4%)	0.85
Major bleeding from cannula, n (%)	34 (15.5%)	7 (17.9%)	27 (14.9%)	0.63
Intra-aortic balloon pump, n (%)	43 (19.5)	10 (25.6)	33 (18.2)	0.93
ECMO duration (days), median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	7 [5-12]	9 [6-16]	7 [5-12]	0.015
Venoarterial ECMO, n (%)	151 (68.6)	30 (76.9)	121 (66.9)	0.21
Total RBC during ECMO support (units), median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	6 [2-12]	4 [8-18]	6 [2-10]	0.02
Median daily nadir Hb during ECMO support (g/dL), median [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentiles]	7.9 [7.4-8.5]	7.7 [7.7-8.1]	7.9 [7.4-8.6]	0.055

Results are expressed as median [25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles] or number (%)

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; Hb: hemoglobin; ICU: intensive care unit; RBC: red blood cells

<sup>a</sup> Ranking of beta-lactams: 1: amoxicillin; 2: amoxicillin/clavulanic acid; 3: 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins with limited broad spectrum; 4: piperacilin/tazobactam or antipseudomonal cephalosporins; 5: ertapenem; 6: imipenem or meropenem or dorienem

**Table 3** - Seventy-one microorganisms isolated from 39 episodes of cannula-related infection

Microorganisms	Number (%)
Non-fermenting gram-negative bacilli, n (%)	15 (21.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	13 (18.3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n (%)	2 (2.8)
Enterobacteriaceae, n (%)	27 (38)
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	6 (8.5)
<i>Enterobacter spp.</i> , n (%)	7 (9.6)
<i>Klebsiella spp.</i> , n (%)	7 (9.6)
<i>Citrobacter spp.</i> , n (%)	2 (2.8)
<i>Proteus spp.</i> , n (%)	1 (1.4)
<i>Morganella morganii</i> , n (%)	2 (2.8)
<i>Serratia marcescens</i> , n (%)	1 (1.4)
<i>Providencia spp.</i> , n (%)	1 (1.4)
<i>Bacteroides fragilis</i> , n (%)	1 (1.4)
<i>Staphylococcus spp.</i> , n (%)	20 (28.2)
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	6 (8.5)
Methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococci, n (%)	5 (7)
Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, n (%)	9 (12.7)
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	6 (8.5)
<i>Streptococcus spp.</i> , n (%)	1 (1.4)
<i>Candida tropicalis</i> , n (%)	1 (1.4)

Results are expressed as n (%)

Infections were polymicrobial in 13 cases (33.3%)

Bacteremia was present in 23 cases (59.7%)

**Table 4** - Antimicrobial susceptibilities of the 42 isolated strains of Gram-negative bacilli

Microorganisms	(n=42)	AMC	TIC	PTZ	CTX	CAZ	IPM	GM	AN	CIP	TMP
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	x	85	85	x	85	92	100	100	100	x
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	x	x	x	x	50	x	x	x	50	100
<i>Enterobacter spp.</i>	7	x	57	57	57	57	100	71	86	71	86
<i>Klebsiella spp.</i>	7	71	x	71	100	100	100	100	100	71	71
<i>Escherichia coli</i>	6	67	67	100	100	100	100	100	100	100	86
<i>Citrobacter spp.</i>	2	50	0	50	50	50	100	100	100	100	100
<i>Proteus spp.</i>	1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>Morganella morganii</i>	2	0	0	0	0	0	100	100	100	100	100
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>Providencia spp.</i>	1	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100

AMX: amoxicillin; AMC: amoxicillin + clavulanate; TIC: ticarcillin; PIP : piperacillin; TZP: piperacillin + tazobactam; CTX: cefotaxime; CAZ: ceftazidime; IPM: imipenem; GM: gentamicin; AN; amikacin; CIP: ciprofloxacin; TMP: trimethoprim + sulfamethoxazole

**Table 5** - Multivariate analysis of factors associated with cannula-related infection

Variables	Adjusted Odds Ratio (CI 95%)	<i>P</i> -value
Duration of ECMO (per day increment)	1.065 (1.018-1.114)	0.006
Total units of red blood cells transfused	-	0.83
Median daily nadir haemoglobin	-	0.14
Simplified Acute Physiology score 2 (per point increment)	1.028 (1.009-1.047)	0.004
Prothrombin time	-	0.18
Male sex	-	0.11
Renal replacement therapy	-	0.14

The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test *P*-value was 0.0041. The Nagelkerke and Cox/Snell R squares were 0.118 and 0.071, respectively.

CI: confidence interval; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

## Discussion des résultats

A notre connaissance il s'agit de la plus grande étude évaluant l'incidence, les caractéristiques microbiologiques et l'impact de l'infection de canule (IDC) chez les patients assistés par une ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation). Les principaux résultats de cette étude étaient les suivants : premièrement, l'infection de canule est très fréquente chez les patients sous ECMO périphérique ; deuxièmement, les facteurs de risque de cette complication étaient une augmentation de la durée de l'assistance par ECMO et un score de gravité IGS2 plus élevé ; troisièmement les germes qui étaient le plus souvent responsable de l'infection étaient des bacilles à Gram négatif multirésistants et des souches de staphylocoques blancs résistants à la méticilline ; enfin, l'infection de canule n'était pas associée à une augmentation de la mortalité mais à une augmentation de la durée de séjour en réanimation et de la durée de séjour hospitalier.

### Population

Il est intéressant de constater que notre population d'étude était similaire à celle des autres études sur le sujet. En effet la médiane d'âge de 52 ans dans notre étude était très proche de celle des études de Thomas *et al.* et de Schmidt *et al.* (49 et 51 ans respectivement) (17,23). Pareillement pour l'IGS2 médian qui était de 56, contre 46 et 61. La durée médiane d'assistance était de 9 jours dans notre étude contre 11 jours dans le travail de Thomas *et al.* (23).

### Incidence

L'incidence de l'infection de canules (IDC) retrouvée dans notre centre était de 17,7%, avec 17,2 infections de canule pour 1000 jours d'ECMO. Ce taux relativement élevé par rapport à ceux décrits dans la littérature qui varient entre 3,6% et 15% (16,17,22,23), pourrait être dû au fait que l'IDC était l'objet principal de notre étude. En effet Sun *et al.* (16) ainsi que Schmidt

*et al.* (17) ont étudié l'ensemble des complications infectieuses et n'ont retrouvé respectivement que 3,6% et 9,1% d'IDC. En revanche Hahne *et al.* (22) qui ont, eux aussi, centré leur étude sur l'IDC, ont trouvé une incidence de 15%, qui est plus proche de la nôtre. Cette différence pourrait être également expliquée par le fait que Schmidt *et al.* qui ont trouvé une incidence plus faible (9,1% avec 7.1 infections de canules pour 1000 jours d'ECMO) n'ont recherché cette complication que sur une période courte allant de 24h après la mise en place des canules jusqu'à seulement 48h après l'explantation de celles-ci (17). Thomas *et al.* (23) ont également choisi cette période pour le diagnostic d'IDC, en se basant sur les recommandations de diagnostic des cathéters veineux centraux (26). Dans notre étude cette période était beaucoup plus longue, puisque que l'infection était recherchée jusqu'à trente jours après l'explantation, à l'image des recommandations établies par le « Centers for Diseases Control and Prevention » qui définissent une infection du site opératoire comme une infection se produisant jusqu'à 30 jours après la chirurgie (27). En effet l'abord vasculaire lors de la canulation se fait très fréquemment de manière chirurgicale même si une technique de Seldinger est utilisée pour tunnéliser le vaisseau ; nous donc avons choisi de considérer les infections de canules comme une véritable infection de site opératoire plus qu'une simple infection de cathéter. Ainsi dans notre étude, 20,5% des diagnostics d'IDC ont été effectués à distance de l'explantation de l'ECMO ; il semble en effet peu probable qu'une infection de Scarpa survenant quelques jours après l'ablation de la canule de l'ECMO ne soit pas liée à la canule. L'incidence plus faible de l'IDC dans le travail récent de Thomas *et al.* (9,7%) qui avait évalué 103 patients ayant une ECMO-VV pourrait être expliquée par le fait que leur définition propre de l'IDC était différente. En effet ils n'ont considéré les IDC que chez les patients qui avaient une culture microbiologiquement positive de l'extrémité de canule associée à une hémoculture positive (au même germe) et/ou des signes systémiques d'infection (à la manière des infections de cathéter). Or nous avons aussi considéré comme

IDC la présence de signes locaux d'infection associée à la culture positive de l'extrémité de la canule. Il est donc nécessaire que des recommandations soient établies sur le sujet, pour pouvoir uniformiser nos prises en charge et nos recherches cliniques.

### **Facteurs de risque**

Les seuls facteurs de risque identifiés pour l'IDC dans notre étude étaient une durée d'assistance par ECMO prolongée avec un Odds Ratio de 1,06 par jour d'assistance supplémentaire, ainsi qu'un score IGS2 élevé avec un Odds Ratio de 1,03 par point supplémentaire. Hahne *et al.* n'avaient identifié comme seul facteur de risque la présence d'une hémoculture positive (22). La durée de l'assistance par ECMO (14,16–18) et le score de gravité à l'admission (14,17) sont fréquemment rapportés dans la littérature comme facteurs de risque d'infection nosocomiale chez les patients sous ECMO, mais cela n'avait pas été décrit spécifiquement pour l'IDC en elle-même. D'autres facteurs de risque d'infection nosocomiale sont également rapportés dans la littérature comme la présence d'une maladie auto-immune, ou l'ECMO-VV en comparaison à l'ECMO-VA (16). De nombreux centres administrent une antibioprophylaxie aux patients ayant une ECMO. Ainsi, une étude a montré que 74% des centres administrent une antibioprophylaxie, avec une grande variabilité dans le choix des antibiotiques et la durée de traitement (28). Cependant l'antibioprophylaxie n'a pas démontré d'effet protecteur sur l'IDC chez le patient sous ECMO (29). Nos résultats vont également dans ce sens : en effet l'utilisation d'une antibioprophylaxie n'était pas associée à une diminution de l'incidence des IDC dans notre étude. Il est intéressant de noter que l'implantation de l'ECMO au bloc opératoire n'était pas un facteur de protection contre les IDC dans notre étude. Nous avons également constaté qu'une bactériémie concomitante était fréquemment retrouvée puisqu'elle apparaissait dans près de 60% des IDC de notre cohorte. Ces résultats sont retrouvés par Hahne *et al.* qui avaient montré qu'une hémoculture positive était un facteur de risque d'IDC (22) mais également par Thomas *et al.* qui avaient retrouvé

70% d'hémocultures concomitantes positives aux IDC (23). Ils recommandent d'ailleurs, au vu de leurs résultats, que des hémocultures soient régulièrement prélevées chez les patients sous ECMO périphériques, et qu'une IDC soit fortement suspectée et donc recherchée en cas de bactériémie avérée. Cela pourrait être facilement mis en place, puisque de nombreux centres effectuent déjà des hémocultures quotidiennes dans le cadre de la surveillance de routine chez les patients assistés par ECMO (28,30).

### **Analyse microbiologique**

Dans notre étude un tiers des IDC étaient polymicrobiennes. Schmidt *et al.* en décrivaient quant à eux 14% (17). Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient les *Enterobacteriaceae*, présents dans 38% des infections ; des souches de *Staphylococcus spp.* étaient isolées dans 28,2% des cas ; et les bacilles à Gram négatifs non fermentants dans 21% des cas. Les germes isolés dans les études ayant évalué les IDC étaient très variables, avec des *Enterobacteriaceae* isolées dans 7% à 56% des cas IDC, des souches de *Staphylococcus spp.* dans 17% à 40% des cas et des bacilles à Gram négatif non fermentants dans 7% à 33% des cas (15,17,22,23). Nous n'avons trouvé que très peu d'infections fongiques, seulement 2,6%, ce qui est en accord avec la littérature actuelle sur les IDC (17,22). Mais il est possible que l'incidence réelle des infections fongiques ait été sous-estimée puisque nous n'avons pas utilisé des flacons d'hémocultures fongiques de manière spécifique.

### **Sensibilité aux antibiotiques**

Il n'existe pas de données dans la littérature actuelle sur la sensibilité aux antibiotiques des agents pathogènes responsables des IDC. Dans notre étude, le taux d'antibiothérapies probabilistes appropriées était faible (66,7%). L'antibiothérapie probabiliste la plus souvent prescrite était une association de pipéracilline/tazobactam et de vancomycine (ou linezolid). Ceci peut être expliqué par le fait que les IDC étaient fréquemment polymicrobiennes (33,3%)

avec une forte proportion de souches résistantes. En effet 31% des bacilles à Gram négatif étaient résistants à l'association pipéracilline/tazobactam et 26,2% à la ceftazidime, alors que 45% des souches de *Staphylocoques* étaient résistants à la méticilline. Cette proportion élevée de bactéries multi résistantes est liée aux caractéristiques de la population étudiée : la pression de sélection était élevée avec 65,5% de patients ayant reçu une antibiothérapie le jour de l'implantation de l'ECMO et le délai médian du diagnostic d'IDC était de neuf jours après la canulation. Ces conditions sont donc propices à la sélection de germes résistants (31).

## **Prévention**

Les « bundles care » ont permis de réduire avec succès les infections associées aux cathéters veineux centraux (32,33). En effet Marra *et al.* ont montré que l'instauration d'un ensemble de soins de prévention pouvait permettre de diminuer de moitié le nombre d'infections de cathéter (34), dans cette étude les principaux soins de prévention étaient le lavage des mains, l'asepsie chirurgicale lors de la pose, les soins cutanés à la chlorhexidine, la tunnellisation, l'évitement de la voie fémorale tant que possible, et la remise en question quotidienne de la nécessité d'un abord central. De nombreuses études ont été publiées sur le sujet et il existe actuellement des recommandations nationales et internationales sur la prévention des infections de cathéters (26,35). Il n'est possible d'appliquer ces démarches que de manière partielle dans le cas des patients assistés par ECMO. Dans l'ensemble, les mesures visant à prévenir les IDC sont peu nombreuses, et une meilleure compréhension de cette complication est nécessaire. Les études futures devraient étudier d'autres approches pour réduire l'IDC, y compris les soins à la chlorhexidine (36,37), ou l'imprégnation antimicrobienne du revêtement des extrémités des canules d'ECMO comme cela a été réalisé avec les cathéters veineux centraux (38).

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'antibioprophylaxie ne semble pas prévenir l'IDC (15,29).

Les canules d'ECMO, comme tous les dispositifs médicaux implantés, exposent les patients au risque de colonisation microbienne, puis à la survenue d'une infection. En effet, une fois fixée à la surface du dispositif, l'adhésion bactérienne peut devenir irréversible, grâce à la sécrétion d'une matrice adhésive et protectrice par les bactéries. Des colonies se forment alors sous un biofilm protecteur et les bactéries en son sein sont capables de survivre en présence de fortes concentrations d'antibiotiques et d'échapper en partie au système immunitaire (39,40). L'éradication des bactéries devient alors extrêmement difficile et l'ablation du matériel est souvent le seul traitement pour pouvoir traiter cette porte d'entrée infectieuse. Le changement précoce de la canule infectée ou son ablation doit toujours être discutée, en particulier en cas de choc septique. Mais dans de nombreux cas, les canules sont très difficiles à remplacer devant l'instabilité, la précarité du patient et sa dépendance à l'ECMO. Si l'IDC est bien tolérée cliniquement, et que le patient est encore dépendant de l'ECMO il paraît envisageable, après une discussion pluridisciplinaire (réanimateurs, chirurgiens, cardiologues,...) de ne la traiter que par antibiothérapie pour diminuer l'inoculum en attendant l'amélioration du patient, et de sursoir au changement ou à l'ablation de la canule. La compréhension des mécanismes de la formation de biofilms bactériens sur les canules d'ECMO pourrait jouer un rôle clé dans la prévention et le traitement de l'IDC. Belfield *et al.* ont montré en 2017, que la combinaison d'agents anti-biofilm et d'antibiotiques pouvaient être efficace dans le traitement des infections de dispositifs implantés (41). En effet certains agents (N-acétylcystéine, acide acétylsalicylique, peroxyde d'hydrogène...) permettent de limiter l'apparition des biofilms due aux souches de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa*, et également de potentialiser l'activité des antibiotiques. Ces traitements pourraient être prometteurs mais de plus amples études sont encore nécessaires, car ils pourraient favoriser la sélection de mutants résistants.

Les stratégies de prévention des IDC doivent intégrer parallèlement la maîtrise de la pression de colonisation en réduisant la transmission croisée par l'application des précautions standards et la maîtrise de la pression de sélection par des prescriptions raisonnées et réduites d'antibiotiques. Les techniques de décolonisation peuvent constituer une approche préventive complémentaire intéressante et doivent être envisagées dans le cadre d'une politique globale associée aux mesures précédemment citées.

### **Pronostic**

Nous avons rapporté dans notre étude une mortalité de 47,3%, ce qui est similaire à celle observée dans les études antérieures d'infections nosocomiales chez les patients sous ECMO, qui varie entre 34,2% et 68,3% selon les études (14,16,17). Nous avons constaté que la mortalité n'était pas augmentée chez les patients présentant une IDC. Cela est conforté par la récente méta-analyse de Vaquer *et al.*, incluant 1042 patients dans 12 études, qui retrouvait que bien que les complications médicales associées à l'ECMO VV avaient une forte incidence, ces dernières avaient une faible influence sur la mortalité globale (13). Cependant, dans notre étude, la durée de séjour en réanimation était significativement augmentée chez ces patients, puisqu'elle était majorée de huit jours, soit une augmentation de 53,3% de leur séjour en réanimation (23 jours contre 15 jours). La durée de séjour hospitalier était également significativement augmentée chez les patients présentant une IDC, puisqu'elle était majorée de 16 jours, soit une augmentation de 67% de leur séjour hospitalier (40 jours contre 24 jours). Les résultats étaient similaires dans les travaux d'Aubron *et al.* et de Schmidt *et al.* (14,17).

### **Limites**

Notre étude a de nombreuses limites, la nature rétrospective de l'analyse est évidemment une faiblesse. Le diagnostic de l'IDC est à l'heure actuelle un challenge, car il n'existe pas de

définition consensuelle de cette complication ni même de recommandation disponible pour les médecins, et les données présentées ici correspondent à la gestion médicale habituelle d'un centre. Cette étude, du fait de son caractère monocentrique ne peut pas fournir de conclusions définitives, notamment en ce qui concerne les germes isolés, les taux de résistance ou encore le choix des antibiotiques. Elle révèle donc des tendances mais ne peut pas être élargie aux autres institutions où les écologies locales pourraient être différentes. D'autre part l'échantillon de notre étude pourrait être considéré comme faible ; cependant, à notre connaissance c'est la plus grande cohorte étudiant spécifiquement l'IDC chez les patients sous ECMO. En effet nous avons évalué 220 patients alors que Hahne *et al.* en avaient évalué 94 (22) et Thomas *et al.* 99 (23). Schmidt *et al.* avaient une cohorte similaire à la nôtre (17) mais leur travail portait sur toutes les infections nosocomiales des patients assistés par ECMO, et pas seulement l'IDC. Seuls les cas d'IDC avec documentation microbiologique avaient été pris en compte, ce qui pourrait conduire à une sous-estimation de l'incidence réelle des IDC. De plus, nous n'avons fait des analyses microbiologiques des extrémités de canules que lorsqu'une IDC était suspectée, nous avons donc pu omettre certaines infections. Dans notre étude, de nombreux patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale pour le traitement de leur IDC, cette attitude thérapeutique agressive peut être discutable. De plus, cette étude, au niveau statistique manque éventuellement de puissance en raison du faible nombre de patients et d'évènements évalués. Dans l'analyse multivariée, il y avait huit variables par événement prédictif alors que la régression logistique devrait être utilisée avec un minimum de dix évènements par variable prédictive. Mais cette règle est basée uniquement sur quelques études (42,43) et il a également été démontré que les erreurs de type I, menant à rejeter une hypothèse nulle alors que celle-ci est vraie, étaient peu sévères de cinq à neuf évènements par variable, et étaient comparables à dix à seize évènements par variable dans de nombreuses circonstances (44).

## Conclusion

L'infection de canule est fréquente chez les patients assistés par ECMO avec une incidence de 17,7% (17,2 infections de canule pour 1000 ECMO-jours). Cette infection nosocomiale est associée à un plus long séjour en réanimation et un plus long séjour hospitalier sans être associé à une surmortalité. Les facteurs de risque pour l'infection de canule étaient une durée prolongée de l'assistance par ECMO et un score IGS 2 plus élevé. L'antibioprophylaxie ne permettait pas de prévenir cette infection nosocomiale. Une bactériémie concomitante était fréquemment retrouvée chez les patients atteints d'une IDC (59,7%) ce qui amène à penser qu'une IDC devrait être évoquée en cas d'hémoculture positive dans ce contexte. La prise en charge des patients avec IDC reste un défi, l'administration précoce d'une antibiothérapie chez ces patients devrait être systématique. Cette étude suggère que l'antibiothérapie empirique chez les patients atteints d'IDC devrait inclure au moins une combinaison d'antibiotiques ciblant les bacilles à Gram négatif non fermentants et les souches de *Staphylococcus* résistant à la méticilline. La prise en charge de cette complication nécessite fréquemment une exploration chirurgicale du site de canulation. Des recommandations devraient définir clairement l'IDC pour pouvoir uniformiser nos pratiques et les études futures devraient rechercher d'autres approches pour réduire son incidence.

## Références

1. Makdisi G, Wang I -we. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis.* 22 juill 2015;7(7):E166-76.
2. O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, Ware JH, Lillehei CW, Parad RB, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation and Conventional Medical Therapy in Neonates With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Prospective Randomized Study. *Pediatrics.* 1 déc 1989;84(6):957-63.
3. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure: A Randomized Prospective Study. *JAMA.* 16 nov 1979;242(20):2193-6.
4. Peek GJ, Elbourne D, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, et al. Randomised controlled trial and parallel economic evaluation of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). *Health Technol Assess Winch Engl.* juill 2010;14(35):1-46.
5. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Frati G, Patroniti N, Pesenti A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care Lond Engl.* 13 févr 2013;17(1):R30.
6. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 4 nov 2009;302(17):1888-95.
7. Esper SA, Levy JH, Waters JH, Welsby IJ. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesth Analg.* avr 2014;118(4):731-43.
8. Bruno Riou, Carli, Alain Combes, Denis Devictor, Jean Luc Dubois-Randé, Jean-Louis Gérard, Pierre-Yves Gueugniaud, Agnès RicardHibon, Olivier Langeron, Pascal Leprince, Dan Longrois, Alain, Pavie, Philippe Pouard, Jean-Christophe Rozé, Jean-Noël, Trochu, André Vincentell. Recommandations sur les indications de l'assistance circulatoire dans le traitement des arrêts cardiaques réfractaires. *Ann Fr Anesth Réanimation.* févr 2009;28(2):182-6.
9. Richard C, Argaud L, Blet A, Boulain T, Contentin L, Dechartres A, et al. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Ann Intensive Care.* 2014;4:15.

10. Brenner K, Abrams DC, Agerstrand CL, Brodie D. Extracorporeal carbon dioxide removal for refractory status asthmaticus: experience in distinct exacerbation phenotypes. *Perfusion*. janv 2014;29(1):26-8.
11. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology*. oct 2009;111(4):826-35.
12. Fan E, Gattinoni L, Combes A, Schmidt M, Peek G, Brodie D, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure : A clinical review from an international group of experts. *Intensive Care Med*. mai 2016;42(5):712-24.
13. Vaquer S, de Haro C, Peruga P, Oliva JC, Artigas A. Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. déc 2017;7(1):51.
14. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, et al. Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation: risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol*. janv 2013;34(1):24-30.
15. Hsu M-S, Chiu K-M, Huang Y-T, Kao K-L, Chu S-H, Liao C-H. Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. *J Hosp Infect*. nov 2009;73(3):210-6.
16. Sun H-Y, Ko W-J, Tsai P-R, Sun C-C, Chang Y-Y, Lee C-W, et al. Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. nov 2010;140(5):1125-1132.e2.
17. Schmidt M, Bréchet N, Hariri S, Guiguet M, Luyt CE, Makri R, et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. déc 2012;55(12):1633-41.
18. O'Neill JM, Schutze GE, Heulitt MJ, Simpson PM, Taylor BJ. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. août 2001;27(8):1247-53.
19. Grasselli G, Scaravilli V, Di Bella S, Biffi S, Bombino M, Patroniti N, et al. Nosocomial Infections During Extracorporeal Membrane Oxygenation: Incidence, Etiology, and Impact on Patients' Outcome. *Crit Care Med*. oct 2017;45(10):1726-33.
20. Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P, Extracorporeal Life Support Organization Task Force on Infections, Extracorporeal Membrane Oxygenation. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children,

and adults. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* mai 2011;12(3):277-81.

21. Haneke F, Schildhauer TA, Schlebbs AD, Strauch JT, Swol J. Infections and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Incidence, Therapy, and Outcome. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. févr 2016;62(1):80-6.
22. Hahne K, Horstmann C, Fischer D, Köck R, Peters G, Lebiecz P. Cannula-related infection in adult medical intensive care unit patients undergoing extracorporeal life support and extracorporeal membrane oxygenation. *J Hosp Infect.* 1 déc 2015;91(4):372-4.
23. Thomas G, Hraiech S, Cassir N, Lehingue S, Rambaud R, Wiramus S, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation devices-related colonisations and infections. *Ann Intensive Care.* 7 nov 2017;7(1):111.
24. CTINILS. Définition des infections associées aux soins : Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS). /data/revues/02423960/00260003/209/ [Internet]. 29 mars 2008 [cité 20 nov 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/132661>
25. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2013;57(4):e22-121.
26. Timsit J-F. [Updating of the 12th consensus conference of the Société de Réanimation de langue française (SRLF): catheter related infections in the intensive care unit]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mars 2005;24(3):315-22.
27. Centers for Diseases Control and Prevention. ACH Surveillance for SSI Events | NHSN | CDC [Internet]. 2017 [cité 22 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/ssi/index.html>
28. Kao LS, Fleming GM, Escamilla RJ, Lew DF, Lally KP. Antimicrobial prophylaxis and infection surveillance in extracorporeal membrane oxygenation patients: a multi-institutional survey of practice patterns. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. juin 2011;57(3):231-8.
29. O'Horo JC, Cawcutt KA, De Moraes AG, Sampathkumar P, Schears GJ. The Evidence Base for Prophylactic Antibiotics in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs.* févr 2016;62(1):6-10.
30. Glater-Welt LB, Schneider JB, Zinger MM, Rosen L, Sweberg TM. Nosocomial Bloodstream Infections in Patients Receiving Extracorporeal Life Support: Variability in Prevention Practices: A Survey of the Extracorporeal Life Support Organization Members. *J Intensive Care Med.* 10 févr 2015;

31. Legeay C, Bourigault C, Kouatchet A-T, Lepelletier D, Zahar J-R. De la colonisation à l'infection par des bactéries multirésistantes aux antibiotiques : identification et maîtrise du risque chez les patients hospitalisés en réanimation From colonisation to infection by multi-antibiotic resistant bacteria: Identifying and managing the risk in patients admitted to the intensive care unit. *Réanimation*. 1 janv 2015;24(2):297-303.
32. Blot K, Bergs J, Vogelaers D, Blot S, Vandijck D. Prevention of central line-associated bloodstream infections through quality improvement interventions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juill 2014;59(1):96-105.
33. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med*. 28 déc 2006;355(26):2725-32.
34. Marra AR, Cal RGR, Durão MS, Correa L, Guastelli LR, Moura DF, et al. Impact of a program to prevent central line-associated bloodstream infection in the zero tolerance era. *Am J Infect Control*. 1 août 2010;38(6):434-9.
35. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mai 2011;52(9):e162-193.
36. Afonso E, Blot K, Blot S. Prevention of hospital-acquired bloodstream infections through chlorhexidine gluconate-impregnated washcloth bathing in intensive care units: a systematic review and meta-analysis of randomised crossover trials. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 17 nov 2016;21(46).
37. Swan JT, Ashton CM, Bui LN, Pham VP, Shirkey BA, Blackshear JE, et al. Effect of Chlorhexidine Bathing Every Other Day on Prevention of Hospital-Acquired Infections in the Surgical ICU: A Single-Center, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. oct 2016;44(10):1822-32.
38. Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA, O'Riordan E, Pau WSC, Saint S. Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 juin 2013;(6):CD007878.
39. Lebeaux D, Ghigo J-M, LUCET J-C. Physiopathologie et prévention des infections liées aux dispositifs médicaux implantés. *Rev Prat*. 2014;64(5):620-625.
40. Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Chauhan A, Lee S, Ghigo J-M, Almirante B, et al. Management of infections related to totally implantable venous-access ports: challenges and perspectives. *Lancet Infect Dis*. févr 2014;14(2):146-59.
41. Belfield K, Bayston R, Hajduk N, Levell G, Birchall JP, Daniel M. Evaluation of combinations of putative anti-biofilm agents and antibiotics to eradicate biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 1 sept 2017;72(9):2531-8.

42. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol.* déc 1995;48(12):1503-10.
43. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* déc 1996;49(12):1373-9.
44. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol.* 15 mars 2007;165(6):710-8.

## **Le Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

---

## Caractéristiques cliniques et microbiologique des infections de canules chez les patients sous membrane d'oxygénation extracorporelle (ECMO)

**Introduction :** Il existe encore des lacunes de connaissance à propos des infections de canule (IDC) chez les patients assistés par membrane d'oxygénation extracorporelle (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO). L'objectif de cette étude était de déterminer l'incidence, les facteurs de risque, le pronostic et les caractéristiques microbiologiques des IDC chez les patients assistés par ECMO.

**Méthodes :** Cette étude rétrospective a été réalisée dans la réanimation polyvalente du centre hospitalo-universitaire de Saint-Denis de la Réunion, chez tous les patients, ayant bénéficié d'une ECMO périphérique entre janvier 2010 et décembre 2016 consécutivement.

**Résultats :** Sur 220 patients consécutifs assistés par ECMO périphérique, 39 (17,7%) ont développé une IDC. L'incidence de l'IDC était de 17,2 pour 1000 jours d'ECMO. Les principaux germes isolés étaient les *Enterobacteriaceae* (38%), les *Staphylococcus spp.* (28,2%) (8,5% de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline, et 19,7% de *Staphylococcus coagulase-negative*), et les *Pseudomonas aeruginosa* (18,3%). Une bactériémie était présente dans 23 cas (59,7%). En analyse multivariée, les facteurs de risques étaient une durée prolongée de l'assistance par ECMO ( $p=0,0006$ ) et un Index de Gravité Simplifié II (IGS2) élevé ( $p=0,004$ ). 41% des patients présentant une IDC ont bénéficié d'un lavage et parage chirurgical du site infecté. L'IDC n'était pas associée à une mortalité plus élevée ( $p=0,73$ ), mais à une durée de séjour en réanimation plus élevée ( $p<0.0001$ ) et à une durée de séjour hospitalier plus élevée ( $p=0,002$ ).

**Conclusion :** L'IDC est fréquente chez les patients assistés par ECMO et est associée à une durée prolongée du séjour hospitalier. Les facteurs des risques de l'IDC sont une durée prolongée de l'assistance par ECMO et un score IGS2 élevé. Une bactériémie concomitante est fréquente et l'IDC devrait être fortement suspectée et rechercher dans les cas d'hémocultures positives.

---

## Cannula-related infection in patients supported by peripheral ECMO: clinical and microbiological characteristics

**Background :** Little is known about cannula-related infection (CRI) in patients supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The aim of this study was to assess the incidence, the risk factors, prognosis, and microbiological characteristics of CRI in patients supported by ECMO.

**Methods :** This retrospective cohort study was conducted in one intensive care unit of French university hospital, between 2010 January and 2016 December, in Reunion Island.

**Results :** Among 220 consecutive patients with peripheral ECMO, 39 (17.7%) developed CRI. The incidence of CRI was 17.2 per 1000 ECMO-days. The main isolated microorganisms were Enterobacteriaceae (38%), *Staphylococcus spp.* (28.2%) (8.5% were methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and 19.7% were coagulase-negative staphylococci) and *Pseudomonas aeruginosa* (18.3%). Bacteremia was present in 23 cases (59.7%). In multivariate analysis, the risk factors for CRI were longer ECMO duration ( $P=0.006$ ) and higher Simplified Acute Physiology score 2 ( $P=0.004$ ). Forty-one percent of patients with CRI needed surgical management of the infected site. Cannula-related infection was not associated with higher in-hospital mortality ( $P = 0.73$ ), but it was associated with a longer stay in ICU ( $P < 0.0001$ ) and a longer stay in hospital ( $P = 0.002$ ).

**Conclusion :** CRI is frequent in patients with ECMO and associated with a longer stay in hospital. Risk factors for CRI were longer ECMO duration and higher Simplified Acute Physiology score 2. Concomitant bacteremia was frequent (59.7%) and CRI should be strongly investigated in cases of positive blood culture.

---

## Thèse de doctorat en médecine

**Spécialité :** ANESTHESIE REANIMATION

---

Mots clés : extracorporeal membrane oxygenation, ECMO, infection bactérienne, canule, mortalité, morbidité, antibiotiques

---

Keywords : extracorporeal membrane oxygenation, cannula, device, mortality, morbidity, bacterial infections, antibiotics

---

UFR des SCIENCES MEDICALES, université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex

---