



**HAL**  
open science

# Cardiomyopathie septique et assistance circulatoire : revue de la littérature et expérience lyonnaise sur 12 ans

Pierre-Louis Jacquemet

► **To cite this version:**

Pierre-Louis Jacquemet. Cardiomyopathie septique et assistance circulatoire : revue de la littérature et expérience lyonnaise sur 12 ans. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02447479

**HAL Id: dumas-02447479**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02447479v1>**

Submitted on 21 Jan 2020

**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.

# Cardiomyopathie septique et assistance circulatoire : revue de la littérature et expérience lyonnaise sur 12 ans

Thèse d'exercice de Médecine

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 4 octobre 2019 à 19h

Amphithéâtre 1 – René BOURGEON, Faculté de médecine de Nice

Par

**Pierre-Louis JACQUEMET**

Né le 16 septembre 1988 à Lyon

Discipline : Anesthésie Réanimation

Composition du Jury:

Madame le Professeur Carole ICHAI

Présidente du Jury

Monsieur le Professeur Jean Luc FELLAHI

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT

Assesseur

Madame le Docteur Elisa DEMONCHY

Assesseur

Madame le Docteur Diane LENA

Assesseur



UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE



Faculté de Médecine

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr DELLAMONICA jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**
**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**
**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**
**PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE**

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**
**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. FREYCHET Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GASTAUD Pierre
M. BALAS Daniel	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BATT Michel	M. GILLET Jean-Yves
M. BLAIVE Bruno	M. GRELLIER Patrick
M. BOQUET Patrice	M. GRIMAUD Dominique
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

## Remerciements

### Aux Membres du JURY

*A Madame le Professeur Carole ICHAI, Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Votre rigueur, votre abnégation et votre réussite sont un exemple pour tous les internes d'anesthésie réanimation Niçois. C'est au sein de votre service d'excellence que j'ai pu être initié à cette rigueur si importante dans notre pratique d'anesthésiste réanimateur et pour la prise en charge des patients.*

Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

*A Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT, merci de me faire l'honneur de juger de mon travail de thèse, et ce malgré cette demande tardive. C'est grâce à votre disponibilité que je peux vous présenter ce travail aujourd'hui.*

Veillez accepter mes sincères remerciements ainsi que l'expression de toute ma reconnaissance.

*A Monsieur Le Professeur Jean-Luc FELLAHI, Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir guidé tout au long de celui. Je vous suis extrêmement reconnaissant de m'avoir offert la chance de parfaire ma formation au sein de votre équipe expérimentée et de m'allouer l'opportunité de poursuivre l'aventure avec vous en novembre.*

Je vous prie de bien vouloir accepter ma sincère gratitude et ma profonde considération.

*Au Docteur Diane LENA, merci de m'avoir donné goût à l'anesthésie et la réanimation en chirurgie cardiaque. Tu as été l'exemple qui m'a le plus inspiré au cours de ma formation. Ta gentillesse, ta rigueur, ta patience et ton dévouement continueront j'espère d'influencer de nombreuses générations d'internes. J'aurais été ravi de venir travailler avec toi à l'institut.*

*Au Docteur Elisa DEMONCHY, merci d'avoir accepté de juger de mon travail. Ton expertise toujours le sourire aux lèvres, ta gentillesse et ta disponibilité sont précieuses pour tous les patients pris en charge en réanimation au CHU de Nice. Tu rends l'infectiologie facile et agréable !*

A la grande famille de l'anesthésie réanimation Niçoise :

**A l'équipe de neurochirurgie :** Gilles, tu as été mon premier professeur d'anesthésie, c'est toi qui m'as appris toutes les bases en me faisant plancher entre deux inductions, Merci ! Zaz, Babou, merci pour votre gentillesse. Aux IADE de neurochirurgie : Frank, Naggia, Vanina, Séverine, merci également d'avoir participé à ma formation, ça a été un grand plaisir de vous revoir et de travailler à nouveau avec vous cette année.

**A l'équipe de réanimation polyvalente :** Merci à l'équipe médicale (Jean Cri, Hervé, Audrey, Seb, Corinne, Claire, Eve-Marie, Micka) et paramédicale (Emeline, Pauline, Benoit, Alex, Leila, Isa, Sandy, Yves and co). Vous m'avez donné le goût de la rigueur et avez grandement participé à ma formation en tant que médecin pendant ces longues nuits de garde pleines de bons moments.

**A l'équipe d'anesthésie de Grasse :** notamment Sylvian, Andrei... Merci pour votre confiance et votre formation en ALR.

**A l'équipe médico-paramédicale de l'IAT :** merci à Arnaud C, Arnaud DLC, Philippe, Michele, pour votre patience, votre pédagogie, votre compétence et pour m'avoir donné le goût de la chirurgie cardiaque. Merci également à toutes les équipes médico-paramédicales du bloc et de la réanimation pour votre gentillesse et votre accueil.

**A l'équipe de réanimation de Fréjus :** Merci Michel, Christophe, Alain et Vincent, de m'avoir fait prendre mon envol au cours de mes premières nuits de gardes seniorisées, et de m'avoir montré qu'on pouvait allier travail et loisir.

**A l'équipe de réanimation médicale :** Merci à Denis pour ces parties de baby endiablées, HH pour tes connaissances inépuisables, Jean pour ton expertise sur la ventilation mécanique, Sonia et Mathieu pour votre gentillesse.

**A l'équipe du STCPO :** Monsieur le Pr PLATTIER et son fidèle adjudant SEVERAC ! 3 mois c'était clairement trop court ! j'ai vraiment aimé bosser à vos côtés. L'été à l'archet avec l'alternance pétanque piscine baby-foot pour les pauses du midi, ça n'a pas de prix !

**Merci à toute l'équipe d'anesthésie de l'IULS :** Merci à Victor, Aurore, Guillaume, Clément, Fabien, d'avoir respecté notre 80% et de nous avoir dégagé du temps pour qu'on puisse bosser nos thèses respectives. Merci pour votre soutien et vos conseils au sein de ce service en crise.

Merci à tous les autres praticiens auprès desquels j'ai été formés ou avec lesquels j'ai travaillé en garde ou en stage : je pense notamment à Daisy, PED, Jordan, Steph, l'équipe d'anesthésistes du viscéral, les

anciens internes avec qui j'ai partagé des stages (Mathieu, Philippe, VLT, Chloé, Yannick, Fabien, Mr le Pr GAYTE, Abdel, Romain L, Romain R...) et tous ceux que j'oublie.

**A mes co-internes** : La DREAM-TEAM auto-proclamée :) ; A ma **Juju**, la SMART cagole marseillaise ! A ces instants passés dans notre magnifique bureau avec Philippe le Mac Maquis, à ce stage partagé dans la geôle de l'orthopédie niçoise ! Merqui bo cou poure ton naide poure la correction de ma thaize. **La Clav**, ta bonne humeur est une constante, tu es la seule interne que jamais personne n'a détesté à l'hôpital, comme en dehors. Bien que tu sois Cannoise, tout le monde t'adore, et ça c'est beau ! :p ; **Marion**, merci pour la réalisation de tous ces plannings, et pour ton investissement en tant que représentante des internes. Je n'en aurais jamais été capable. Désolé pour mes milliers de desideratas ! **Les deux Vincent** mes président et vice-président, ce fut un honneur de partager cette campagne et ce mandat avec vous. Ces dîners réunions de l'archet, les soirées, l'organisation de la revue et de son spectacle resteront des super souvenirs ! Seul regret : de ne jamais avoir pu ricaner ensemble dans le même stage. Je vous souhaite le meilleur pour la suite au viscéral et vous serez évidemment les bienvenus pour venir me voir à Lyon. Mi casa es su casa ! **Ludo**, à ton phlegme corse, ton humour que tout le monde ne comprend pas toujours et aux bons moments que l'on a passé ensemble en réa med et en ortho.

A l'équipe d'anesthésie réanimation du cardio à Lyon: Merci à Rééééémi et Matthias pour votre aide et vos conseils pour ma thèse et mon mémoire, et à tous les autres pour votre pédagogie. Merci également à Matteo pour ta gentillesse et ton aide notamment pour le recueil de données. A très vite !

### A ma Famille

*A mes parents : votre confiance et votre amour comme force motrice.*

**Maman**, sans toi, je te l'ai déjà dit, je n'aurais probablement jamais trouvé la force d'en arriver jusque-là. Tu as l'énergie de 6 personnes, et ça tombe bien car tu as quatre enfants et un mari à qui la donner. Tu es toujours de bon conseil, tu vises toujours juste. Je ne te dirai jamais assez Merci.

**Papa**, la force tranquille, c'est toi qui m'inspires le plus dans tous les objectifs que je me fixe et que vous deux m'avez toujours aidé à réaliser. Ton intérêt et ta curiosité pour le sport, la musique, la médecine m'ont clairement été transmis directement. J'espère partager encore plein de choses avec toi comme l'ascension du Toubkal cet été.

Tout simplement, je vous aime.

*A mes trois frères : Ma base :*

**Baptiste**, mon exemple, ta droiture et ta sagesse sont deux vertus dont tu as su nous faire profiter tous les trois. Tu as rempli ton rôle de grand frère à merveille.

**Etienne**, ton courage et ta persévérance me rendent tellement fier. Je suis très heureux que tu aies trouvé ton idylle. Tu as probablement vingt ans d'avance sur tout le monde.

**Arthur**, mon complice, ta tchatte légendaire m'a toujours impressionné. Je suis très heureux qu'on puisse partager la voile ensemble et que tu puisses m'apprendre à skipper. Continue à suivre ton instinct, je suis convaincu qu'il te dirigera vers de belles choses.

Je suis persuadé que rien dans nos vies respectives ne nous séparera tous les quatre, et que nous resterons toujours aussi unis que nous l'avons été jusqu'à présent. Je vous aime.

*A mes grands-parents :*

**Mame**, tu es une grande source d'inspiration. J'espère pouvoir bâtir et maintenir une si grande famille que la nôtre comme tu as su le faire. Hâte de revenir à Lyon pour pouvoir partager un peu plus de temps avec toi.

**Paulo** j'espère que là-haut sur ton nuage tu es fier de moi. Tu es et resteras un exemple pour moi tant sur le plan professionnel que familial.

**Mamie**, ta tendresse et ta douceur me manquent. L'image de ton visage le sourire aux lèvres quand tu nous accueillais restera à jamais gravé en moi.

**Papy**, ton atelier, ton tracteur, ton couteau, ta conversation et ton sourire ont bercé mon enfance. Toi aussi, tu resteras à jamais une source d'inspiration.

*A mes cousins, petits-cousins, oncles, tantes JACQUEMET et BONNERUE : on ne se voit pas beaucoup mais à chaque fois c'est la bringue et c'est un tel bonheur ! Hâte d'être à la prochaine réunion familiale.*

A mes Amis :

Vous avez clairement rendu ses longues études beaucoup plus faciles à supporter.

**Mike, Victor, Nico** : les amitiés qui durent. Tellement précieuses. Rien ne change, pourtant le temps passe et on s'éloigne. 25 ans déjà mon petit portugais ! Et ce n'est pas près de s'arrêter ! A vous et vos douces.

**Nandy**, le temps passe on s'éloigne, mais l'amitié reste ! on avait dit soirée Pastis pour nos 51 ans c'est ça ?! Je suis tellement ravi de te voir comblée avec David et ta petite Eva. Je suis convaincu que mon retour à Lyon nous permettra de partager beaucoup de bons moments.

**Ladoche, Fredoche et Bibi**, je suis sûr que vous êtes sorti du ventre de vos mères le sourire aux lèvres ! Votre joie de vivre éternelle rend chaque moment passé avec vous tellement précieux !

**Kenzo**, le Président Directeur Général de l'équipe nationale des stretchers, à nos futures sorties vélos, trails et futures bringues! Tu serais parfait si tu n'étais pas supporter de l'Olympique de Marseille.

**A Titi**, partenaire particulier d'activité ludique et sportive, un joyeux luron qui a toujours le sourire aux lèvres ! A notre internat ultra-sportif, et nos futures performances de triathlètes, hommes de fers, golfistico-tennistico-wakeboardo-kitesurfeur. Ta compagnie va me manquer à Lyon mon grand, mais je suis sûr que ça ne nous empêchera pas de partager notre entraînement et que ça nous poussera à nous rejoindre pour faire des courses ensemble!

**A Minou**, avec un grand M, herrrr Fortier, mon petit cluclu, tant d'années perdues pendant l'externat, qu'on est en train de récupérer à vitesse grand V, et que l'on continuera de récupérer dans le futur, j'en suis sûr ! Déjà hâte de fêter votre union avec notre Lilloise nationale. Vous faites un merveilleux couple !

**Au reste de l'équipe de Berlin Calling** : A Ségo, une maman parfaite pour nous tous, A Margaux, et son côté Lillois « cœur sur la main, bringue dans la peau », A Facch, à ta persévérance et à ta sensibilité toute fachinienne, que j'admire, et qui font de toi quelqu'un de remarquable, à Dach, bienvenue parmi nous, très heureux de t'avoir découverte un peu plus pendant cette semaine à Anglet, à Greg, à ta folie perpétuelle et tes gestes désarticulés pourtant tellement dans le rythme, à Maud, #mariecathoche à ta bonne humeur permanente et à ta fidélité en amitié, je ne te remercierais jamais assez de ton à Caro, et ta santaccina qui aura je suis sûr la même joie de vivre que sa mère, à Romain, notre moussaillon Tabarly, à nos futures régates, à Albé, notre technologue, expérimenté et stylé, bien content de vous retrouver tous les deux à Lyon, à Chloé, à ta tarte au citron et ta ribambelle de desserts fantastiques, Albéric à l'air tellement heureux avec toi, à Bénou, notre bordelaise pétillante, et à François qui semble tellement te combler, c'est un vrai bonheur de vous voir tous les deux, à Sasha, et

à ton futur professorat en oculologie geek 2.0, à ta capacité à te donner à fond pour remplir tes objectifs.

Depuis Berlin, les moments passés ensemble sont tellement précieux ! Tellement de bonheur partagé ces derniers temps avec vous tous. Comme une deuxième famille : c'est simple, et plein de joie ! Un petit pincement au cœur au sujet de cette séparation géographique, qui, j'en suis convaincu, ne nous empêchera pas de passer encore beaucoup de bons moments tous ensemble !

**A la team monchus** et ses virés en montagnes ! Que des bons gars à la montagne ! On les chérit ses semaines de monch' avec ses virées randos à l'aveuglette, ses bonnes parties de déconnade et ses sonas et jacousis bien virils !

**A Kekou**, c'est en Français que je vais te remercier et t'exprimer tout mon amour. Merci pour ton soutien au quotidien, encore plus ces derniers mois d'internat.

La vie avec toi, malgré nos différences, est évidente, équilibrée et tellement heureuse.

Je suis impatient de continuer de construire notre vie future à tes côtés.

Je t'aime fort.



# Table des matières

I.	Introduction.....	20
II.	La cardiomyopathie septique .....	21
A.	Définition et épidémiologie .....	21
B.	Physiopathologie.....	23
C.	Diagnostic .....	25
1.	Biomarqueurs.....	25
2.	Echocardiographie.....	26
a)	Fonction systolique du VG .....	26
b)	Fonction diastolique du VG .....	28
c)	Fonction systolique du ventricule droit (VD) .....	29
d)	Fonction diastolique du VD .....	31
3.	Afterload Related Cardiac Performance (ACP).....	31
4.	Outils de monitoring invasif du débit cardiaque .....	32
a)	Thermodilution trans-pulmonaire.....	32
b)	Cathéter artériel pulmonaire (CAP).....	33
D.	Pronostic.....	34
E.	Traitement .....	34
F.	Perspectives thérapeutiques .....	36
III.	Place de l'assistance circulatoire dans la cardiomyopathie septique .....	36
A.	Introduction à l'ECMO .....	36
1.	Définition .....	36
2.	Historique.....	37
3.	Circuit et fonctionnement.....	38
4.	Différents types d'ECMO .....	39
a)	Indications de l'ECMO VA.....	42
b)	Bridge to Recovery.....	42
c)	Bridge to Bridge / Bridge to destination therapy .....	45
d)	Bridge to transplantation .....	45
e)	Bridge to decision, to candidacy.....	45
5.	Contre-indications de l'ECMO VA.....	46
6.	Complications de l'ECMO VA .....	46
a)	Hémorragie .....	46
b)	Thromboses.....	47

c) Complications vasculaires .....	47
d) Hémolyse.....	48
e) Complications neurologiques.....	48
f) Complications pulmonaires.....	48
g) Complications ischémiques.....	49
h) Syndrome arlequin .....	49
i) Insuffisance rénale.....	50
j) Complications infectieuses.....	50
k) Autres complications .....	51
B. Expérience pédiatrique.....	51
C. Place de l'ECMO VA dans le choc septique réfractaire et la CMS de l'adulte .....	54
IV. Revue rétrospective de l'expérience lyonnaise sur 12 ans.....	60
A. Objectifs de l'étude .....	60
B. Méthodes.....	60
1. Recueil des données patients .....	60
2. Indications et données sur l'ECMO .....	61
3. Analyse statistique .....	62
C. Résultats .....	62
1. Caractéristiques des patients.....	62
2. Caractéristiques des infections et pathogènes .....	63
3. Evolution sous ECMO et complications .....	66
4. Devenir des patients de l'étude .....	68
D. Discussion .....	69
E. Conclusion.....	71
V. Conclusion .....	71
VI. Poster et Abstract pour le congrès de la SFAR - 21/09/2019 .....	73
VII. Bibliographie.....	75

**INDEX DES FIGURES**

Figure 1: Schéma simplifiée d'un circuit d'ECMO VA par King et al. (243).....	39
Figure 2: ECMO VA: sites d'implantations périphériques d'après Makdisi G. et al (247) .....	40
Figure 3: ECMO VA: sites d'implantations centraux selon Makdisi G. et al (247) .....	40
Figure 4 : ECMO VV selon Brodie et al. ....	41
Figure 5: recommandations Américaines pour la prise en charge du choc septique du nouveau-né et de l'enfant (306) .....	53
Figure 6 : nombre d'itérations PubMed par an après recherche : « ecmo » AND « septic shock » AND « adult » .....	54
Figure 7: e-poster pour le congrès national de la SFAR 21/09/2019 .....	73

**INDEX DES TABLEAUX**

Tableau 1: tableaux regroupant les caractéristiques générales des études sur l'utilisation de l'ECMO dans la cardiomyopathie septique .....	56
Tableau 2: tableau regroupant les caractéristiques liées aux patients et aux infections des études sur l'utilisation de l'ECMO dans la cardiomyopathie septique .....	57
Tableau 3: tableau regroupant les résultats des études sur l'utilisation de l'ECMO dans la cardiomyopathie septique .....	58
Tableau 4: caractéristiques démographiques des patients avant l'implantation de l'ECMO .....	64
Tableau 5: caractéristiques des infections présentées par les patients de l'étude .....	66
Tableau 6: Données relatives à l'ECMO .....	67
Tableau 7: Complications et défaillances d'organes présentées par les patients de l'étude .....	68
Tableau 8: Devenir des patients de l'étude.....	69

## Liste des Abréviations

- **ACR** : arrêt cardio-respiratoire
- **ASE** : société américaine d'échocardiographie
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **AHA** : American Heart association
- **BGN** : bacille gram négatif
- **BNP** : peptide natriurétique de type B
- **CAP**: cathéter artériel pulmonaire de Swan Ganz
- **CEC** : circulation extra-corporelle
- **CGP** : Cocci gram positif
- **CHU** : Centre hospitalier universitaire
- **CIVD** : coagulation intravasculaire disséminée
- **CMS**: Cardiomyopathie septique
- **DAMPs**: damage associated molecular patterns
- **DO2** : transport de l'oxygène dans l'organisme
- **ECLS** : extra-corporeal life support
- **ECMO**: extra-corporal-membrane-oxygenation
- **ECMO VA**: ECMO veino-artérielle
- **ECMO VAV** : ECMO veino-artério-veineuse
- **ECMO VV** : ECMO veino-veineuse
- **ECMO VVA** : ECMO veino-veino-artérielle
- **ESC** : société européenne de cardiologie
- **EER** : épuration extra-rénale
- **EGDT** : early goal directed therapy
- **ELSO**: extracorporeal life support organization
- **ERC**: European resuscitation council
- **FEVG** : fraction d'éjection du ventricule gauche
- **GLS**: global longitudinal strain
- **HMGB1** : high mobility protein du groupe 1
- **IL-6** : interleukine 6
- **IL-1 $\beta$**  : interleukine 1 beta
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **LPS** : lipopolysaccharide
- **MAPSE**: mitral annular plane systolic excursion
- **MPI** : myocardial performance index
- **NO**: monoxyde d'azote
- **NOS**: nitric oxide synthase
- **OPS** : polarisation spectrale orthogonale
- **PAM** : Pression artérielle moyenne
- **PAMPs**: pathogène associated molecular patterns
- **PAPm** : Pression artérielle pulmonaire moyenne
- **PAPo** : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
- **PAPs** : Pression artérielle pulmonaire systolique
- **PTDVG** : pression télédiastolique du ventricule gauche
- **Qc**: débit cardiaque
- **RCP** : réanimation cardio-pulmonaire
- **RS**: réticulum sarcoplasmique
- **RVS** : résistance vasculaire systémique

- **SAVE score** : survival after veno-arterial ECMO.
- **SCA** : syndrome coronarien aigu
- **SDRA** : syndrome de détresse respiratoire aiguë
- **SERCA2**: Ca<sup>2+</sup> ATPase du réticulum sarcoplasmique
- **SRIS** : syndrome de réponse inflammatoire systémique
- **SSC** : surviving sepsis campaign
- **SOFA** : sequential organ failure assessment
- **SVO2** : Saturation veineuse en oxygène
- **TLR** : toll-like receptor
- **TNF  $\alpha$**  : tumor necrosis factor  $\alpha$
- **UMAC**: unité mobile d'assistance circulatoire
- **VAV** : ECMO veino-artério-veineuse
- **VD** : ventricule droit
- **VG**: ventricule gauche
- **VIS** : Vasoactive Inotropic Score
- **VVA** : ECMO veino-veino-artérielle
- **VO2** : consommation d'oxygène de l'organisme

## I. Introduction

Le sepsis est défini comme un dysfonctionnement organique menaçant le pronostic vital, secondaire à une réponse dérégulée de l'hôte, contre un processus infectieux (1). Le choc septique est la conséquence de l'évolution du sepsis, aboutissant à un dysfonctionnement circulatoire, cellulaire et métabolique et par extension, d'organes, associé à un risque élevé de mortalité. Il est le type de choc le plus fréquent en réanimation (2). Sa définition clinique est l'association d'une hyper-lactatémie  $\geq 2\text{mmol/L}$ , de mécanisme plurifactoriel, et d'une hypotension artérielle ( $\text{PAM} \leq 65\text{mmHg}$ ) persistante malgré expansion volémique, nécessitant l'adjonction d'un traitement vasopresseur, dans un contexte de sepsis (1,3). Ces deux entités constituent l'une des principales causes de mortalité et de morbidité à l'hôpital et en ville, engendrant ainsi un coût significatif pour la société malgré les progrès réalisés dans leur prise en charge (4). Ainsi, la mortalité du sepsis reste supérieure à 25%, jusqu'à 40 à 50% pour les patients présentant un choc septique (5).

La défaillance hémodynamique, dont l'expression clinique est l'hypotension artérielle et les signes périphériques d'hypoperfusion, aboutit à une diminution d'apport d'oxygène aux tissus, jouant un rôle important dans l'apparition et l'aggravation des différentes dysfonctions d'organes au cours du sepsis. Celle-ci est multifactorielle : la vasoplégie ou vasodilatation artériolaire périphérique et l'atteinte myocardique ou cardiomyopathie septique (CMS) semblent être les deux principales causes d'hypotension artérielle au cours du sepsis (6).

La CMS est une entité ayant été décrite dans de nombreuses études cliniques depuis les années 70, tant chez l'homme que chez l'animal. Les premières descriptions de celle-ci chez l'homme datent de 1977, où Weisel et al. (7) suggéraient déjà son existence, et de 1984 où Parker et al. (8) approchaient le caractère réversible de l'atteinte myocardique au cours du sepsis grâce à l'utilisation de techniques d'angiographie isotopique. Cependant, il n'existe pas à ce jour de définition consensuelle dans la littérature, malgré les progrès récents dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques. En réanimation, dans les situations de choc septique réfractaire associées à une CMS, il peut être proposé une assistance circulatoire, sans preuve formelle de son efficacité thérapeutique. Il n'existe en effet aucun essai clinique randomisé confirmant son bénéfice dans cette indication. Son utilisation repose seulement sur des séries de cas décrites dans la littérature.

L'objectif de l'étude est dans un premier temps de faire une revue des connaissances actuelles sur la CMS, puis de définir quelle est la place de l'assistance circulatoire de type extra-corporel-membrane-oxygénation veino-artérielle (ECMO VA) dans cette indication, et enfin de proposer une revue rétrospective de l'expérience de l'équipe de l'hôpital cardiologique Louis Pradel de l'utilisation de l'ECMO VA dans la CMS au cours du choc septique.

## II. La cardiomyopathie septique

### A. Définition et épidémiologie

Le cœur est l'élément central du système cardiovasculaire, système intégré dont les différentes composantes interdépendantes sont affectées dans des proportions variables au cours du sepsis. Celui-ci jouit de systèmes de régulation neuro-humoraux tel que le système rénine-angiotensine-aldostérone, le système nerveux autonome ou encore le système hypothalamus-vasopressine-hormone antidiurétique, parmi d'autres, qui permettent de maintenir un équilibre entre apport et consommation d'oxygène (9,10). Au cours du choc septique, cet équilibre est rompu aboutissant à une baisse de la perfusion tissulaire et de l'apport d'oxygène aux tissus.

Le caractère distributif de celui-ci se caractérise par une hypovolémie relative secondaire à une profonde vasoplégie dont les mécanismes principaux sont :

- Une augmentation de la synthèse de substances vasodilatatrices tel que le monoxyde d'azote (NO), la prostacycline, ou encore l'adrénomédulline (11–13).
- Une dysfonction endothéliale aboutissant à une perméabilité vasculaire et à un syndrome de fuite capillaire (6,14).
- Une perte du tonus sympathique vasomoteur, et ainsi une vasodilatation des muscles lisses des vaisseaux périphériques.

Les premières descriptions cliniques du choc septique le scindaient en deux phases distinctes :

- Une première phase dite « chaude » caractérisée par des extrémités chaudes, rouges, avec un pouls frappé, une tachycardie malgré l'hypotension, classiquement associé à un état cardiaque hyperkinétique avec augmentation du débit cardiaque (Qc).
- La deuxième phase dite « froide » se caractérisait par des marbrures, une peau froide, une élévation des résistances périphériques et des pressions de remplissage télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG), aboutissant à un état hypokinétique et donc une chute du Qc.

Ainsi, la première phase était décrite comme une phase de compensation métabolique et la seconde comme une phase d'évolution péjorative de la maladie où apparaissait la CMS (15–17).

Finalement, l'avènement des cathéters artériels pulmonaires de type Swan-Ganz (CAP), des méthodes d'angiographie radio-isotopique portative et de l'échographie cardiaque en clinique a permis de mettre en évidence le fait que le choc septique était toujours associé à un état cardiaque hyperkinétique avec chute des résistances vasculaires périphériques. La normalisation de la volémie et des résistances vasculaires par la réanimation révélait alors l'atteinte cardiaque, anéantissant ainsi la théorie des phases chaude et froide (7,18).

Dès lors, l'étude de modèles expérimentaux de choc septique a permis de mettre en évidence l'atteinte précoce, systolo-diastolique ventriculaire gauche (VG), et son caractère réversible (19). De plus, plusieurs études ont démontré que le Qc de certains patients s'amélioraient moins ou pas du tout après remplissage vasculaire au cours du choc septique, et qu'ils présentaient également une baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et de la contractilité VG (18,20–27), mais aussi une atteinte du cœur droit (28–34), toutefois réversible (8).

En dehors de son caractère réversible grâce au traitement de l'infection, deux autres caractéristiques de la CMS semblent importantes à souligner: un certain degré de dilatation VG, dont l'existence est à ce jour discutée (35,36) et une altération de la contractilité ventriculaire (35,37).

Malgré une littérature florissante sur le sujet depuis une quarantaine d'années, il n'existe pas à ce jour, de définition consensuelle de la CMS dans la littérature. La synthèse des revues de la littérature les plus récentes (38–44) nous contraint à décrire ce syndrome de façon assez imprécise et générale comme une atteinte aigue, globale, réversible, d'origine non coronarienne, des fonctions systolique et/ou diastolique du cœur gauche et droit, au cours d'un sepsis ou d'un choc septique, issu d'un même mécanisme physiopathologique.

Son incidence est difficile à évaluer du fait de l'absence de critère diagnostique universel et de définition consensuelle. En effet, les populations étudiées, le type et l'origine des infections ainsi que les méthodes diagnostiques varient considérablement entre les différentes études.

Dans la revue de Vieillard-Baron de 2011, l'incidence de la dysfonction VG systolique mise en évidence par une réduction de la FEVG en échographie transoesophagienne variait de 18 à 65% (39).

Pour Beesley, l'incidence de la CMS diagnostiquée par différents paramètres échographiques de fonction systolique et diastolique bi-ventriculaire variait de 14 à 72% (42).

En revanche, Kanji a montré sur une cohorte de 220 patients en choc septique que seulement 25% d'entre eux avaient une FEVG altérée après réanimation initiale (45). Hamzaoui a montré que les paramètres de fonction cardiaque s'amélioraient dans 50% des cas après réanimation initiale, chez les patients ayant une FEVG < 45% à l'admission. Ainsi, seulement 16% des patients de l'étude présentaient une dysfonction cardiaque persistante après les premières heures de prise en charge (46). Ces variations peuvent être expliquées d'une part par le délai variable des mesures effectuées par rapport à l'instauration du traitement vasopresseur et d'expansion volémique, mais aussi par le fait que la FEVG, principal paramètre échographique utilisé pour le diagnostic, est un mauvais indice de fonction VG. En effet, cette dernière est très dépendante des conditions de charge telles que la volémie, la fonction ventriculaire droite (VD) et l'état des résistances vasculaires périphériques (47). De plus, la baisse des résistances vasculaires périphériques soulage le cœur de sa postcharge et dissimule l'expression clinique et paraclinique de la CMS (48). Ainsi, l'évaluation de la fonction cardiaque est



variable dans le temps et en fonction des thérapeutiques instaurées, expliquant la variabilité des données épidémiologiques au sujet de la CMS dans la littérature.

## B. Physiopathologie

La première hypothèse physiopathologique au sujet de la CMS et de son caractère réversible était l'apparition d'une ischémie myocardique globale d'origine coronarienne (49).

En effet, les chocs se caractérisent par une inadéquation entre apports et besoins en oxygène, autrement dit, entre perfusion tissulaire et consommation d'oxygène par les tissus (2,50). Ainsi, l'hypothèse était qu'au cours du choc septique, le défaut d'apport en oxygène au niveau des artères coronaires provoquait une ischémie cardiaque à l'origine de la CMS. Certaines études expérimentales semblaient apporter des arguments en faveur de cette hypothèse (51–53). Mais Cunnion a réfuté cette hypothèse dans un essai clinique prospectif datant de 1986 au cours duquel il a placé un cathéter de thermodilution dans le sinus coronaire de 7 patients en choc septique, montrant ainsi que le flux coronaire était similaire ou augmenté chez les 4 patients qui avaient une FEVG <45%, comparé à ceux qui avaient une FEVG normale, et que l'extraction d'oxygène du myocarde, analogue donc à sa consommation, était diminuée chez ceux-ci (54). De même, une étude autopsique sur des patients décédés de choc septique ne retrouvait pas de nécrose myocardique, mais une atteinte des cardiomyocytes sans mort cellulaire (55). L'étude expérimentale de Levy réalisée en 2005 utilisant notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque, retrouvait une atteinte de type inflammatoire avec œdème tissulaire, et décrivait un mécanisme similaire à celui de l'hibernation myocardique post-infarctus (56). Enfin, une étude *in vivo* réalisée par IRM cardiaque également chez 5 patients en sepsis sans antécédent coronarien confirmait l'absence d'atteinte coronarienne et apportait des arguments pour une atteinte de type inflammatoire avec œdème tissulaire et/ou acidoses, liés à une atteinte des capillaires (57).

L'atteinte microcirculatoire au cours du sepsis est aujourd'hui bien documentée sur des modèles animaux notamment au niveau cutané, musculaire et digestif (58–62). En effet, il a été prouvé que les endotoxines au cours du sepsis provoquent une raréfaction de la densité capillaire, et une augmentation du nombre de vaisseaux non perfusés (63). Grâce à des techniques innovantes de capillaroscopie unguéale et de vidéo-microscopie sublinguale par polarisation spectrale orthogonale (OPS), ces altérations microcirculatoires ont aussi pu être démontrées en clinique chez l'homme (64,65). Plusieurs équipes dont celle de JL Vincent ont étudié la microcirculation sublinguale chez des patients en choc septique à l'admission et au cours de leur évolution en réanimation, et ont montré que son amélioration était corrélée à la survie des patients (66–68). Le mécanisme physiopathologique

de la CMS semble lui aussi dériver d'une atteinte microcirculatoire (41,44,69). Il est cependant difficile de le mettre en évidence cliniquement.

L'atteinte microcirculatoire dans la CMS est médiée par différents facteurs ayant des propriétés cardio-dépressives. En effet, de nombreuses études ont montré chez l'homme que l'administration d'endotoxines ou de sérum issu de patients septiques provoquait une dépression myocardique (70–72). D'autres études ont montré l'influence négative des cytokines pro-inflammatoires, notamment du tumor necrosis factor alpha (TNF  $\alpha$ ), de l'interleukine 1 bêta (IL1 $\beta$ ) et l'interleukine 6 (IL-6) sur la fonction myocardique (73–77). Ces substances sont des médiateurs physiologiques de l'inflammation participant aux cascades pro-inflammatoires de la réponse de l'organisme à une infection aussi qualifiée de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS). L'administration d'anticorps anti-TNF  $\alpha$  de type murine a montré une amélioration transitoire de la fonction cardiaque, montrant ainsi le rôle du TNF  $\alpha$  dans la phase précoce de la CMS (78).

On connaît aujourd'hui certains mécanismes physiopathologiques de la CMS (41–43,73,74). Lorsqu'une bactérie se trouve dans l'organisme, elle est reconnue par différentes cellules du système immunitaire inné tels que les macrophages ou les cellules dendritiques, qui dégradent alors les bactéries en différents composants, nommés *pathogène associated molecular pattern* (PAMPs). Ceux-ci peuvent être des lipopolysaccharides (LPS), du peptidoglycane, tous deux constituants de la paroi cellulaire de la bactérie, ou d'autres éléments de structure des bactéries, virus, champignons ou parasites. De même, lorsqu'il existe des dommages cellulaires, notamment lors d'un traumatisme ou d'un sepsis, les cellules lésées libèrent des *damage associated molecular patterns* (DAMPs) tels que :

- l'héparane sulfate, polysaccharide ubiquitaire participant à la constitution de la membrane cellulaire (79) ;
- les histones circulants dont le taux est corrélé aux valeurs de troponine, aux dysfonctions ventriculaires gauches et à la mortalité chez les patients septiques (80) ;
- la *high mobility protein de group 1* (HMGB1), protéine libérée par les cardiomyocytes et impliquée dans la genèse de la CMS (81).

Les PAMPs et les DAMPs sont alors reconnus par des pattern recognition receptor (PRRs), large répertoire de récepteurs innés, incluant les *toll like receptor* (TLR) (82–84). Ces récepteurs sont exprimés à la surface de différentes cellules du système immunitaire et d'autres cellules, ce qui est le cas pour les TLR2 et TLR4 au niveau des cardiomyocytes. L'activation de ces récepteurs provoque une cascade d'activation intracellulaire aboutissant à une production et sécrétion massive de cytokines pro-inflammatoires, qualifiée aussi d'orage cytokinique.

De plus, les DAMPs semblent également être impliqués dans la dysfonction mitochondriale cardiomyocytaire qui participerait à la genèse de la CMS (85). En effet, les mitochondries des cardiomyocytes subissent différents changements au cours du sepsis : modification architecturale,

dommage de l'acide désoxyribonucléique (ADN), augmentation de perméabilité et de l'activité du cytochrome C oxydase (86–88). L'importance de ceux-ci sont corrélés à la mortalité au cours du choc septique (89).

Le TNF  $\alpha$  et L'IL1 du fait de leur faible durée de vie, ne sont responsables que de la phase précoce de la CMS, mais ils provoquent une augmentation de la synthèse et de la sécrétion de NO (90). Il existe trois types de nitric oxyde synthase (NOS) dans les cardiomyocytes, générant de la L-citrulline et du NO à partir de L-arginine : les NOS neuronales, les NOS inductibles, et les NOS endothéliales ou constitutives. Leurs activités sont augmentées au cours du sepsis, particulièrement celle de la NOS inductible qui joue un rôle dans la phase tardive de la cardiomyopathie septique en augmentant la perméabilité mitochondriale (91). Cette augmentation serait en partie secondaire à une inhibition des récepteurs beta adrénergiques (92,93).

Il existe également au cours de la CMS un trouble du métabolisme du calcium au niveau des cardiomyocytes lié à une inhibition de la Calcium ATPase (SERCA2) du réticulum sarcoplasmique (RS). Celle-ci permet, dans des conditions physiologiques, la recapture du calcium au sein du RS et ainsi la relaxation cardiaque pendant la diastole ventriculaire. Il a été montré au cours d'une étude expérimentale en 1977 puis sur un modèle animal de sepsis en 2015 que cette SERCA2 du RS est inhibée au cours du sepsis induisant ainsi une dysfonction systolique et diastolique au cours de la CMS (53,94).

## C. Diagnostic

Le diagnostic des CMS souffre du même problème que sa définition : l'absence de consensus. Différentes méthodes ont été explorées dans des études observationnelles de faibles effectifs que nous détaillerons dans le paragraphe suivant.

### 1. Biomarqueurs

**Le peptide natriurétique de type B** (BNP) est une hormone synthétisée par les cardiomyocytes. Elle est initialement produite sous forme d'un précurseur, le pro-BNP, qui se clive en deux parties avant sa sécrétion : sa forme active, le BNP, formé de 32 acides aminés et sa forme inactive, le NT-pro-BNP, formé de 76 acides aminés (95). Il est libéré par les myocytes ventriculaires en réponse à un étirement mécanique de la paroi ventriculaire. Il augmente en cas de sepsis ou de choc septique et est d'autant plus élevé que le pronostic des patients est défavorable dans ce contexte (96–101). Il semble même avoir une meilleure valeur pronostique que les troponines chez les patients en choc septique (102).

Cependant, d'autres études ne retrouvent pas de corrélation entre les valeurs de BNP et la gravité de l'atteinte myocardique au cours du sepsis (102,103). De plus, l'élévation des BNP est très fréquente dans le choc septique et n'est ainsi pas prédictive de l'évolution vers une CMS. Il ne permet pas non plus de différencier CMS et cardiopathie de stress secondaire au sepsis (104).

**Les troponines T, I** sont des protéines de structure des myocytes leurs permettant de se contracter. Lorsqu'il existe une atteinte des cardiomyocytes, ces protéines sont libérées dans la circulation et peuvent ainsi être dosées dans le sang comme marqueur de dommage myocardique avec une grande sensibilité et spécificité (103). Ces isoformes sont différentes de celles retrouvées dans les muscles squelettiques. Le dosage sanguin des troponines est depuis le début des années 2000 le marqueur de choix pour le diagnostic des syndromes coronariens aigus (SCA) (105).

Depuis 2009, une nouvelle méthode de dosage appelée troponine ultrasensible est désormais utilisée du fait d'une amélioration du diagnostic de SCA et d'une meilleure stratification du risque (106). Le dosage des troponines T et I est corrélé à la présence d'une dysfonction myocardique et également à la mortalité des patients (107–109). C'est également le cas pour le dosage de la troponine ultrasensible, qui est associé à la sévérité de la maladie chez le patient en sepsis ou choc septique, et à la mortalité (102,110). Cependant, l'intérêt de ce dosage dans le diagnostic d'une dysfonction VG ou VD, systolique ou diastolique, montre des résultats contradictoires. Plusieurs études ne retrouvaient pas de corrélation entre la valeur de troponine et la gravité des dysfonctions cardiaques gauche et droite (111,112). D'autres en retrouvaient une (109,113). De plus, leur dosage n'est pas assez spécifique pour en faire un argument diagnostique.

L'intérêt du dosage des biomarqueurs dans le diagnostic de la CMS ne semble donc pas établi à ce jour. Il montre un intérêt uniquement pronostique dans le sepsis et le choc septique. De plus, ces deux dosages présentent de nombreux faux positifs comme en cas d'insuffisance rénale évoluée. Ainsi, en dehors de l'intérêt de la troponine en association à l'ECG pour éliminer une cause coronaire à la dysfonction cardiaque au cours du sepsis, il n'existe pas à ce jour d'argument pour recommander l'utilisation de biomarqueurs dans le diagnostic de la CMS.

## 2. Echocardiographie

### a) *Fonction systolique du VG*

Comme nous l'avons exposé précédemment, la plupart des études ont d'abord utilisé l'estimation échographique de la FEVG afin de faire le diagnostic de CMS. Ces études retrouvaient des pressions de remplissage basses chez les patients ayant des FEVG altérées inférieures à 45% (8,24,114),

à la différence du choc cardiogénique classique à pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG) élevée. Ceci pouvait être expliqué par l'association fréquente à une dysfonction VD et à une augmentation de compliance VG par dilatation ventriculaire (39).

Cependant, les patients ayant une FEVG altérée et une dilatation VG présentaient une meilleure survie que les patients ayant une FEVG normale. Parker justifiait ceci par le fait que les non survivants présenteraient une vasoplégie plus profonde, donc réfractaire ou insuffisamment traitée (115). Ainsi, la baisse de FEVG refléterait davantage l'augmentation des résistances vasculaires systémiques (RVS). Dans l'étude de Jardin en 1990, les patients présentant une FEVG altérée avaient des RVS significativement plus hautes (24). De plus, cette hypothèse est cohérente avec la théorie du couplage ventriculo-artériel, décrite et démontrée dans les années 1990 (116–119). En effet, il existe dans la littérature des arguments en faveur de la présence d'un découplage ventriculo-artériel chez le patient atteint de choc septique (120).

En revanche, ces études des années 1990 retrouvant une dilatation ventriculaire comprenaient de nombreux biais notamment de mesure (36). Pulido et Mclean ne retrouvaient pas d'association statistique entre altération de la FEVG et mortalité (99,112). De plus, 2 méta-analyses présentaient les mêmes résultats : une première portant sur 585 patients concluait à l'absence d'association statistique entre FEVG<50% et mortalité des patients (121), une seconde portant sur 718 patients, ne retrouvait pas de différence de FEVG et droite ni de dimensions en fonction de la survie des patients (35). Ainsi, ces paramètres d'évaluation échographique ne semblent pas être de bons critères diagnostiques pour la CMS car ils sont trop dépendants des conditions de charge, ils varient de cycle à cycle, et sont difficiles à mesurer en cas de tachycardie (44).

D'autres marqueurs échographiques de fonction systolique indépendants des conditions de charge ont été utilisés comme *l'index de Tei* (122) ou *Myocardial Performance Index* (MPI), dont la dégradation pendant les 24 premières heures de réanimation chez les patients atteints de choc septique est corrélée à une augmentation de la mortalité à 90 jours (123,124). Cependant, il n'existe pas de données quant à sa reproductibilité chez le patient atteint de sepsis ou de choc septique où il paraît difficile de mesurer la durée des différents cycles cardiaques du fait de la tachycardie.

La fonction VG systolique peut aussi être estimée en doppler tissulaire à l'anneau mitrale en mesurant la vitesse d'excursion verticale de la portion latérale de l'anneau mitral dénommée onde S'ou Sa (125). Celui-ci aurait un intérêt pronostic dans divers pathologies cardiovasculaires. De plus sa mesure est peu dépendante des conditions de charge (126). Plusieurs études ont montré son intérêt pronostic dans le choc septique (127,128), chez les patients ayant une altération de la FEVG ou non (129). Une étude a prouvé son intérêt pour le diagnostic précoce de la cardiopathie septique chez le nouveau-né (130). D'autres études retrouvaient cependant des résultats contradictoires (131). Ainsi, son intérêt dans le diagnostic de la CMS n'est pas clairement établi.

De même, Le *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) est un marqueur de fonction systolique du VG semblant être également indépendant des conditions de charge. Zhang et al ont montré que le MAPSE et l'onde S' étaient significativement plus bas, à FEVG comparables, chez les patients en choc septique admis en réanimation, comparés aux groupes témoins ne présentant pas de sepsis (132). Une étude chez l'enfant retrouvait les mêmes résultats (133).

Enfin, le *global longitudinal strain* (GLS) est une mesure échographique évaluant la déformation longitudinale du myocarde grâce à une technologie de « speckle tracking », c'est-à-dire de suivi du déplacement spatial des marqueurs acoustiques (134).

Décrit pour la première fois en 2004, c'est un outil de quantification de la contractilité du VG plus sensible que la FEVG (135). Il a beaucoup été étudié ces dernières années dans la CMS. Plusieurs études ont montré une corrélation entre GLS et survie des patients atteints de choc septique (131,136,137). D'autres études ne retrouvaient pas de différence de GLS entre survivants et non survivants (111,138). Cependant, le GLS a une meilleure sensibilité pour le diagnostic de l'atteinte myocardique au cours du sepsis que les marqueurs échographiques traditionnels (139,140). Sa reproductibilité chez le patient en choc septique en réanimation semble correct (111,141). Trois méta-analyses récentes retrouvaient une association entre strain altéré et mortalité chez les patients en choc septique (142–144), même si leurs interprétations semblent être sujettes à caution du fait d'un manque de standardisation des échographes permettant sa mesure, de la variabilité des populations étudiées et des valeurs de strain limites (145).

#### b) *Fonction diastolique du VG*

La diastole du VG succède à la systole ventriculaire et correspond à la phase de remplissage de celui-ci. Elle est séparée en deux périodes successives: la diastole passive, durant laquelle les cardiomyocytes ventriculaires se relâchent, et la diastole active correspondant à la contraction auriculaire gauche. Une dysfonction diastolique correspond donc à un trouble de la relaxation du VG, qui provoque une augmentation des PTDBG, et des pressions en amont de l'oreillette gauche.

La fonction diastolique du VG au cours du sepsis et du choc septique a été étudiée dès les années 1990 (26,146,147). Cependant, la société américaine d'échocardiographie (ASE) a mis à jour les recommandations quant à l'étude de la fonction diastolique en 2009 puis en 2016. Le diagnostic de la dysfonction diastolique en échocardiographie repose sur l'étude de (148):

- La vitesse de l'onde E' recueilli en doppler tissulaire au niveau de l'anneau mitral latéral ou médial
- Les vitesses des ondes E et A en doppler pulsé au niveau du flux transmitral

- Le rapport E/E'
- Le temps de décélération de l'onde E
- Le volume de l'oreillette gauche
- Le flux de régurgitation tricuspide en doppler continu.

Ce sont principalement les valeurs de l'onde E' et du rapport E/E' qui ont été étudiés chez les patients atteints de choc septique. Ainsi, selon les recommandations de 2016, une valeur de E' latéral < 10 cm/s et septal < 7 cm/s ainsi qu'une valeur du E/E' > 14 sont considérées comme pathologiques.

Une étude récente réalisée par Lanspa chez les patients atteints de sepsis retrouvait que l'utilisation d'un algorithme simplifié de diagnostic de la dysfonction diastolique par rapport aux recommandations de l'ASE catégorisait plus de patients avec moins de faux négatifs (E' septal < 8 et d'un rapport E/E' > 13). En effet, 1/3 des patients souffrant de sepsis ne pouvaient être catégorisés par les recommandations de 2016 (149).

Une méta-analyse parue en 2017, utilisant les critères de l'ASE de 2016, incluant 16 études avec 1507 patients, retrouvait une association forte entre E' bas, E/E' augmenté et la mortalité des patients (150).

*c) Fonction systolique du ventricule droit (VD)*

Le cœur droit à une place privilégiée dans le système circulatoire car il joue un rôle important dans le retour veineux, qui dépend du gradient entre pression atriale droite et veines périphériques. Il est également un facteur de variation de la précharge du VG.

La dysfonction VD systolique est fréquente au cours du sepsis et du choc septique. En effet, la prévalence de la dysfonction VD retrouvée dans les études récentes semble varier de 30 à 80% (112,151,152). Plusieurs études ont suggéré son existence dans les années 1990 en étudiant la fraction d'éjection et la dilatation ventriculaire grâce à l'échographie, l'angio-ventriculographie isotopique et le CAP (28–32,34). Les recommandations actuelles au sujet du diagnostic de la dysfonction VD conseillent l'utilisation des mesures échographiques suivantes:

- Le tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) représentant le déplacement vertical systolique de l'anneau tricuspide dont une valeur inférieure à 17mm est considérée comme pathologique.
- La fractionnel area change (FAC) dont une valeur inférieure à 35% est en faveur d'une dysfonction VD.

- La vitesse de l'onde S' en doppler continu au niveau de l'anneau tricuspideen dont une valeur inférieure à 9,5cm/s est considérée comme pathologique.
- L'évaluation du GLS VD dont une valeur inférieure à 20% est pathologique.
- Le right ventricular myocardial performance index (RMPI) dont une valeur supérieure à > 0,54.
- La fraction d'éjection VD 3D dont la normale est supérieure à 45%.
- L'évaluation du diamètre VD à l'anneau tricuspideen dont une valeur supérieure à 41mm est pathologique
- Le rapport diamètre VD télédiastolique à l'anneau sur diamètre VG pour le diagnostic de la dilatation VD (>1)
- La recherche d'un septum paradoxal avec un bombement dans le VG en diastole et un aspect en D du VG en parasternal petit-axe en diastole (153).

L'utilisation de la vitesse du flux d'insuffisance tricuspideenne en doppler continu, du diamètre de la veine cave inférieure et de sa variation respiratoire permettent également d'estimer la pression auriculaire droite ainsi que de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs). L'estimation échographique des PAPs paraît corrélée aux valeurs mesurées de façon invasive (154).

Deux études récentes ont mis en évidence qu'une altération du TAPSE chez les patients en choc septique était un facteur indépendant de mortalité à l'hôpital et à un an (152,155). Ng et al ont montré que les patients en choc septique avaient un TAPSE significativement plus bas que le groupe contrôle (156). Plusieurs études ont aussi montré qu'une atteinte du GLS VD était corrélée à la mortalité (138,144).

En revanche, Huang et al dans leur méta-analyse, ne retrouvaient pas d'association entre dysfonction VD et mortalité au cours du choc septique (35). Cependant, la majorité des études incluses dataient des années 1990 et n'utilisaient ainsi pas les critères diagnostiques récents de dysfonction VD.

Ici encore, la corrélation entre dysfonction cardiaque droite et la mortalité semble présenter des résultats discordants qui témoignent probablement d'un manque de qualité méthodologique des études et des difficultés diagnostiques de la CMS liées à sa physiopathologie différente de celle des autres atteintes cardiaques. Cependant, les études les plus récentes, utilisant les dernières recommandations quant au diagnostic de dysfonction VD, retrouvent une corrélation avec la mortalité au cours du choc septique.

Il faut également noter qu'un remplissage agressif comme recommandé actuellement par la SSC (157), en dehors de l'atteinte liée à la SCM, peut aggraver la dysfonction VD. C'est également le cas pour la ventilation mécanique invasive, le syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) en cas



d'atteinte infectieuse pulmonaire, l'hypoxie et l'hypercapnie provoquant une vasoconstriction pulmonaire.

d) *Fonction diastolique du VD*

Le concept de dysfonction diastolique du VD est un concept émergent depuis une dizaine d'années développé en analogie à l'étude échographique de la dysfonction diastolique du VG. En effet, l'étude du flux tricuspide en doppler pulsé puis du doppler tissulaire à l'anneau permet d'analyser les valeurs du E/A, E/E' dont les valeurs normales sont proches de celle au niveau du cœur gauche (158,159). On retrouve dans la littérature quelques études décrivant l'intérêt de son analyse chez les nouveau-nés et nourrissons atteints de cardiopathie congénitale (160). Chez l'adulte, on retrouve de plus en plus d'études expérimentales et cliniques analysant et décrivant la dysfonction diastolique du VD (161,162). En revanche, il n'existe pas, à notre connaissance, de données relatives à ce sujet dans le sepsis et le choc septique.

3. Afterload Related Cardiac Performance (ACP)

Comment nous l'avons exposé précédemment, la chute des résistances vasculaires systémiques au cours du choc septique est responsable d'une baisse de la postcharge VG et peut ainsi masquer une dysfonction VG. En effet, les normes des paramètres échographiques d'évaluation de la fonction VG ont été fixés en présence de résistances vasculaires périphériques normales, c'est-à-dire pour des valeurs de RVS de 800 à 1200 dynes.sec/cm<sup>5</sup> et de RVS indexés de 1500 et 2200 dynes.sec.cm<sup>-5</sup>.m<sup>2</sup>. Dans le choc septique, les valeurs de RVS sont le plus souvent inférieures à 450 dynes.sec/cm<sup>5</sup> (163–165), soit près de deux fois plus basses.

Ainsi les paramètres échographiques d'évaluation de la fonction systolique VG dépendant des conditions de charge, comme la FEVG, ne présentent pas de bonne performance diagnostique pour la CMS.

C'est pourquoi, en dehors des marqueurs précoces de dysfonction VG comme le GLS, certains auteurs se sont attardés à développer des marqueurs prenant en compte les conditions de charge, notamment les RVS (166,167). En effet, Werdan et al en 2011 ont développé un modèle de régression non linéaire permettant d'estimer le Qc attendu en fonction de la valeur calculée de RVS chez les patients en choc septique présentant le meilleur Qc, et qui sont donc les moins susceptibles de présenter une CMS. Après cette première étape, ils ont développé un indice de performance cardiaque corrélé au RVS dont le calcul est le suivant :  $ACP (\%) = Qc \text{ mesurée} / Qc \text{ attendu} \times 100$ . Ainsi, plus l'ACP était bas, plus les

patients de l'étude présentaient une CMS sévère. L'étude montrait une différence statistiquement significative d'ACP entre survivants et non survivants, ainsi qu'une corrélation entre l'ACP, les valeurs et de troponine mais aussi les scores APACHE 2 et le sepsis score développé par Elebute et al.

En 2013, l'étude de Wilhelm a montré une différence statistiquement significative de survie chez les patients qui avaient une altération de l'ACP à la phase précoce du sepsis, d'autant plus que les patients étaient en choc septique. Il existait également dans leur étude une différence de mortalité à 30 jours entre les patients présentant un ACP supérieur et inférieur à 80%. Cependant, il n'existe que deux études menées par la même équipe à ce sujet dans la littérature. Un essai clinique randomisé prospectif randomisé de bonne qualité méthodologique serait nécessaire afin de valider son utilisation à visée diagnostic en pratique clinique.

#### 4. Outils de monitoring invasif du débit cardiaque

##### a) *Thermodilution trans-pulmonaire*

Le PiCCO (Pulse Index Continuous Cardiac Output, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) et le VolumeView/EV1000 (Edwards LifeSciences, Irvine, United States of America) sont des outils de monitoring hémodynamique mini-invasifs, continus et complets, basés sur un algorithme d'analyse du contour de l'onde de pouls associé à un calibrage par thermodilution trans-pulmonaire. Ils nécessitent une voie veineuse centrale en territoire cave supérieur, et un cathéter artériel idéalement en position fémorale. Ils permettent, la mesure du Qc, la mesure de l'eau pulmonaire intrathoracique, bon marqueur d'œdème pulmonaire, la mesure du volume télédiastolique global, marqueur de précharge, ainsi que le calcul d'autres paramètres dérivés tel que les RVS (168).

L'intérêt de ces outils dans le diagnostic de la cardiomyopathie septique n'a jamais fait l'objet d'essai clinique spécifique. Cependant, ce type de monitoring a déjà montré son efficacité pour estimer le Qc (169–173). Il est également un bon indicateur de précharge VG (174–178) notamment dans le choc septique (179), et permet d'évaluer la réponse au remplissage vasculaire (180). Son utilisation pour estimer l'index cardiaque et la fonction systolique VG, montre une bonne corrélation avec l'échographie, en valeur absolue et dans ses variations, (181–187) et plus spécifiquement chez les patients en choc septique (188,189). La principale limite à ces techniques est la défaillance cardiaque droite. Son utilisation est recommandée chez les patients dont l'évaluation échographique est difficile ou lors de chocs persistants après réanimation initiale en l'absence de défaillance cardiaque droite, et dans le cadre du SDRA afin d'optimiser la balance hydrique et d'éviter les effets délétères d'un remplissage vasculaire trop important (187,190). Par conséquent, les patients atteints de choc

septique chez qui l'on soupçonne une CMS représentent des bons candidats pour l'utilisation de cet outil tant pour le diagnostic que pour le suivi, en association à l'échographie cardiaque transthoracique ou transoesophagienne afin de monitorer la fonction cardiaque droite.

b) *Cathéter artériel pulmonaire (CAP)*

Le CAP est un outil de monitoring invasif discontinu mis en place au sein de l'artère pulmonaire permettant la mesure du Qc par thermodilution, de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm), de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPo), de la pression atriale droite ainsi que de la SvO<sub>2</sub>.

A partir de ces mesures peuvent être calculés de nombreuses autres variables hémodynamiques telles que les résistances vasculaires systémiques, l'apport en oxygène (DO<sub>2</sub>), la consommation en oxygène (VO<sub>2</sub>), qui peuvent avoir une utilité en pratique clinique (191).

Développé dans les années 1940, son utilisation est devenue courante en réanimation dans les années 1970 après le développement de la technique par H. J. C. Swan et W. Ganz (192). Il constitue la méthode standard de mesure du débit cardiaque. Cependant, son utilisation est controversée depuis le début des années 1990 (193), et notamment à la suite de l'étude de Connors en 1996 ayant retrouvé une augmentation de la mortalité chez les patients bénéficiant de CAP (194) possiblement imputable aux effets secondaires et complications liés à sa mise en place (195). Plusieurs essais cliniques randomisés ont également échoués à démontrer un bénéfice à son utilisation (196–198), même chez les patients à haut risque de complications hémodynamiques péri-opératoires (199). Certaines études retrouvent des résultats discordants, comme celle de Friese portant sur plus de 53000 patients et semblant retrouver un bénéfice à l'utilisation du CAP chez les patients polytraumatisés les plus sévères (200). Son utilisation reste aujourd'hui débattue (193,195).

Dans le contexte du choc septique réfractaire et de la CMS au cours de laquelle la défaillance cardiaque droite est possible voire fréquente, le CAP pourrait ainsi avoir un rôle diagnostique mais aussi dans le suivi. C'est notamment grâce à l'utilisation du CAP que les premières dysfonctions ventriculaires droites au cours du choc septique ont été mise en évidence dans les années 1980 (28–30). Deux études ont montré que les patients souffrant d'insuffisance cardiaque préalable développaient plus fréquemment des CMS (104,201). Cependant le diagnostic de SCM était fait sur la FEVG dans ces études, ce qui est donc sujet à caution. Il serait intéressant de voir si le monitoring par PAC apporterait un bénéfice chez ces patients, d'autant plus s'ils souffrent d'insuffisance cardiaque droite préalable. Il n'existe pas d'essai clinique ayant évalué l'intérêt du CAP dans cette indication.

## D. Pronostic

Il est difficile d'évaluer l'impact pronostic de la SCM en clinique tant les critères diagnostiques présentés dans la littérature sont hétérogènes. Les critères les plus séduisants et pertinents sont le GLS VD et VG, et l'ACP car ils semblent avoir un impact pronostic statistiquement significatif chez les patients présentant un choc septique. Le pronostic semble aussi varier selon la sévérité de l'atteinte cardiaque, et si elle est gauche et/ou droite.

## E. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de la CMS. Celui-ci rejoint celui du sepsis et du choc septique. Il est donc guidé par les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) (1,3). Elles ont été publiées pour la première fois en 2004 (202), et sont issues d'une étude de 2001 publiée par Rivers, qui montrait un bénéfice sur la mortalité à instaurer dans les 6 premières heures un protocole d'éléments de prise en charge regroupés sous le nom « early goal directed therapy » (EGDT). Celui-ci comprenait des recommandations sur l'antibiothérapie, la réanimation volémique et le support vasopresseur (203). Ces recommandations ont été revues en 2012 (204) puis en 2016 (3). Cependant, trois essais randomisés multicentriques nommés ARISE (205), PROMISE (206), PROCESS (207), ainsi qu'une méta-analyse de 5 essais cliniques randomisés contrôlés ne trouvaient pas de bénéfices à l'EGDT (208).

L'élément central du traitement de la CMS est le traitement curatif de l'infection sous-jacente par une antibiothérapie intraveineuse probabiliste réalisée le plus précocement possible, idéalement dans la première heure, et après prélèvements bactériologiques multisites. Cette antibiothérapie doit être réévaluée après 48 à 72h et adaptée aux résultats des prélèvements bactériologiques réalisées. Il peut être nécessaire d'avoir recours à la chirurgie afin de contrôler la source de l'infection bactérienne.

Le deuxième élément du traitement est la prise en charge de la défaillance hémodynamique basée sur l'administration intra-veineuse de cristalloïdes. Selon la SCC, il est recommandé, en cas d'hypoperfusion tissulaire traduite par une hypotension et des signes cliniques et biologiques tels que des marbrures ou une ascension de la lactatémie artérielle, l'administration de 30ml/kg de cristalloïdes sur les trois premières heures. Celle-ci doit cependant être guidée par la clinique et un monitoring hémodynamique adéquat. En effet, si l'on suspecte une CMS, le patient devra bénéficier d'une échographie transthoracique afin d'éviter un remplissage vasculaire trop agressif potentiellement délétère dans ce cas de figure (209). L'état hémodynamique et notamment la précharge dépendance,

caractérisée par la faculté du patient à augmenter son Qc après remplissage vasculaire, devront être systématiquement évalués et réévalués au cours de la prise en charge grâce à des critères dynamiques tel que le test de lever de jambes passif, le mini-fluide challenge, le test d'occlusion télé-expiratoire, les variations respiratoires du delta de pression artérielle, les variations de diamètre de la veine cave inférieure et de la veine cave supérieure en ventilation mécanique (180).

Si la réanimation volémique ne permet pas de maintenir les objectifs de pression artérielle recommandés (>65mmHg chez le patient tout venant et >70mmHg chez le patient hypertendu), il faut alors instituer un support vasopresseur par noradrénaline. La SSC recommande l'adjonction d'adrénaline (ou de vasopressine (210) dans les pays où elle est disponible) si le traitement par noradrénaline est insuffisant pour satisfaire les objectifs de pression artérielle, chez un patient ayant bénéficié d'une réanimation volémique adéquate. L'inotrope de choix en cas de dysfonction cardiaque est la dobutamine. Le levosimendan, agent inotrope et lusitrope positif qui sensibilise l'appareil contractile des cardiomyocytes au calcium, n'a pas montré de bénéfices dans le sepsis et le choc septique, qu'il soit comparé à un placebo (211), ou à la dobutamine (212). Rhodes, pour la SSC, a mené une analyse combinée de 6 essais cliniques randomisés apparaissant dans les suppléments de la publication de 2017, comparant levosimendan et dobutamine ne retrouvant pas d'effet sur la mortalité (RR, 0.83; 95% CI, 0.66–1.05). L'adjonction d'hydrocortisone à la posologie de 200mg/j est recommandée avec un faible niveau de preuves par la SSC devant des résultats discordants de plusieurs méta-analyses (213,214).

Comme nous l'avons vu précédemment, le choc septique se caractérise par une inadéquation entre apports et consommation d'oxygène. Certains essais cliniques ont tenté de cibler des objectifs d'index cardiaque supranormaux pour améliorer l'oxygénation afin de réduire la mortalité (215,216). Ceux-ci étaient négatifs. De plus, certaines études semblent montrer qu'une stimulation adrénergique excessive liée à la perfusion de catécholamines pouvait participer à la genèse de la CMS, mais pouvait également aussi favoriser l'immunoparalysie postagressive, la croissance bactérienne et provoquer une tachycardie persistante qui semble être un facteur associé à un devenir défavorable en réanimation. Ainsi Morelli et al ont émis l'hypothèse qu'un traitement bétabloquant avec des objectifs de fréquence cardiaque entre 90 et 95/min pouvait bénéficier à ces patients (217). Mais aucun essai clinique n'est parvenu à montrer un bénéfice de ce traitement dans la prise en charge du choc septique réfractaire et de la CMS (218). Les effets du landiolol, nouveau béta-bloquant de courte durée d'action récemment mis sur le marché, et sa place dans le traitement du choc septique reste à déterminer.

Enfin, nous verrons par la suite quelle est la place actuelle de l'assistance extra-corporelle dans le traitement du choc septique réfractaire et de la cardiomyopathie septique.

## F. Perspectives thérapeutiques

Comme toute pathologie fréquente et ayant une morbi-mortalité importante, le choc septique et la CMS sont des domaines où la recherche est très active.

La thrombomoduline est une protéine ubiquitaire de la famille des protéoglycanes ayant une activité anti-coagulante en stimulant l'activité de la protéine C et S et en inhibant la thrombine, et ayant un rôle dans la signalisation cellulaire et l'endocytose (219). La thrombomoduline recombinante soluble est un nouvel agent thérapeutique utilisé dans le traitement du choc septique associé à une CIVD. Il semblerait que ce traitement ait une incidence sur la mortalité des patients atteints de choc septique associé à une détresse respiratoire (220). Cependant, l'essai clinique randomisé contrôlé SCARLET mené par l'équipe de J.L. Vincent n'a pas démontré de bénéfice de ce traitement sur la mortalité.

La recherche s'attarde actuellement sur des cibles thérapeutiques qui pourraient inhiber la genèse du SIRS secondaire au sepsis, soit en activant des voies de signalisation anti-inflammatoires, ou en inhibant des voies pro-inflammatoires. Comme nous l'avons vu précédemment, le SIRS semble être aussi impliqué dans la genèse de la cardiomyopathie septique, notamment par l'action du TNF  $\alpha$ , de l'IL1 et de l'IL6, mais aussi par la voie du NO. Plusieurs études expérimentales ont montré un bénéfice à un traitement par des substances anti-inflammatoires telles que la quercétine, la myricétine, la puerarine, la thiorédoxine, ou l'agmatine sur des modèles animaux de sepsis et de choc septique (221–225). Ceux-ci peuvent être des pistes de recherche intéressantes dans l'objectif de développer des traitements spécifiques à la CMS.

## III. Place de l'assistance circulatoire dans la cardiomyopathie septique

### A. Introduction à l'ECMO

#### 1. Définition

L'ECMO ou *extracorporeal life support* (ECLS) est une technique d'assistance respiratoire et/ou cardiaque temporaire s'appuyant sur le principe de circulation extracorporelle (CEC) miniaturisée et dérivée des techniques de CEC chirurgicales (226).

Indiquée à visée de suppléance respiratoire exclusive, en utilisant un circuit veino-veineux (ECMO VV) ou de suppléance cardiaque ou cardio-respiratoire en utilisant un circuit veino-artériel (ECMO VA),

elle est un dispositif de mise en place rapide, pour des durées courtes du fait de son fort potentiel iatrogène.

Le terme « ECMO » fait initialement référence à un shunt artério-veineux à haut débit avec comme objectif une oxygénation du sang. Il est donc plutôt utilisé pour parler des ECMO veino-veineuse, suppléant la fonction respiratoire. Le terme « ECLS » est utilisé dans le cadre des assistances cardiocirculatoires et sous-entend donc une à la fois un support cardiaque et un support respiratoire, avec abords artériel et veineux. Néanmoins, par abus de langage le terme d'ECMO est largement utilisé en France pour parler de tout type d'assistance (cardiaque et/ou respiratoires). Nous utiliserons ici le terme d'ECMO VA pour les assistances cardiaques et le terme d'ECMO VV pour les suppléances respiratoires.

## 2. Historique

Les techniques de CEC ont été mises au point chez l'homme dans les années 1950. En effet, le 6 mai 1953, la première intervention à cœur ouvert est réalisée avec succès à l'hôpital Jefferson de Philadelphie en utilisant une machine suppléant les fonctions du cœur et des poumons. C'est à John H. Gibbon que l'on doit cet exploit ayant permis de fermer une communication intra-auriculaire chez une jeune femme de 18 ans (227). Il faut cependant attendre la fin des années 1960 pour voir cette technologie s'exporter en dehors du bloc opératoire, avec la mise au point d'un échangeur gazeux par W. Kolff et Kolobow, puis d'un oxygénateur à membrane permettant d'éviter les interfaces sang/gaz pourvoyeur d'hémolyse et de thrombopénie. C'est dans les années 1970 que l'on retrouve les premières utilisations cliniques de l'ECMO (228). Les premiers cas de succès de prise en charge de détresse respiratoire réfractaire par ECMO VA ont été décrits chez l'enfant et en néonatalogie (229). Cependant, 2 études randomisées multicentriques publiées en 1979 et en 1994 ne retrouvaient pas de bénéfices à l'ECMO contre un traitement médical optimal dans la détresse respiratoire réfractaire de l'adulte, faisant ainsi perdre l'engouement de l'époque pour cette nouvelle technique (230,231). La faible durée de vie des circuits ainsi que la fréquence des complications semblaient alors être les principaux facteurs limitant l'efficacité de cette technologie. Par la suite, ce sont les travaux de Gattinoni entre autre qui vont conduire à l'apparition de l'ECMO VV et au regain d'intérêt pour ces méthodes de CEC (232). En parallèle de ces deux-méta-analyses négatives, plusieurs études de moins bonnes qualités méthodologiques semblaient montrer un bénéfice à l'utilisation de l'ECMO, notamment dans la prise en charge des détresses respiratoires aiguës réfractaires (233–235).

Devant les discordances de résultats des études et les avancées technologiques de la technique, Peek lance un nouvel essai clinique randomisé évaluant l'intérêt de l'ECMO VV dans le SDRA, retrouvant des résultats statistiquement significatifs en faveur du groupe ECMO contre traitement médical (236). La pandémie grippale internationale de 2009 a provoqué une explosion de l'utilisation de l'ECMO veino-veineuse dans le SDRA réfractaire (237,238). L'étude non randomisée de ces patients semblait elle-aussi montrer des résultats satisfaisants (239–241). Un nouvel essai clinique prospectif international randomisé, multicentrique nommé EOLIA, a été arrêté pour futilité au cours d'une analyse intermédiaire malgré une différence non statistiquement significative en faveur de l'ECMO dans le SDRA (242), ne nous permettant toujours pas de conclure formellement quant à son utilité dans le SDRA réfractaire.

### 3. Circuit et fonctionnement

Le circuit d'ECMO se compose de :

- Une canule veineuse qui draine le sang non oxygéné en dehors du patient
- Une pompe rotative centrifuge
- Un oxygénateur à membrane
- Un mélangeur permettant de régler la proportion d'air et d'oxygène
- Une canule artérielle permettant le retour du sang oxygéné au patient
- Une console de contrôle

Il existe différents types de canules en fonction des sites d'implantation, des diamètres des vaisseaux, de la morphologie du patient, de la pathologie et de la fonction cardiaque du patient.

La biocompatibilité et le traitement de surface des canules et des circuits ont permis une diminution notable des complications liés à l'ECMO. De plus, une anticoagulation est nécessaire afin de limiter le risque de thrombose. La plupart des centres utilisent l'héparine non fractionnée par voie intra-veineuse à la seringue électrique en continu, du fait de sa maniabilité, de la possibilité d'antagonisation et de sa durée de vie relativement courte facilitant la gestion des complications hémorragiques. Le monitoring de l'anticoagulation se fait en utilisant des tests biologiques tels que le l'activated clotting time (ACT) ou l'antiXa avec pour objectifs respectifs 180-220 secondes et 0,3 à 0,7UI/ml (243–245).



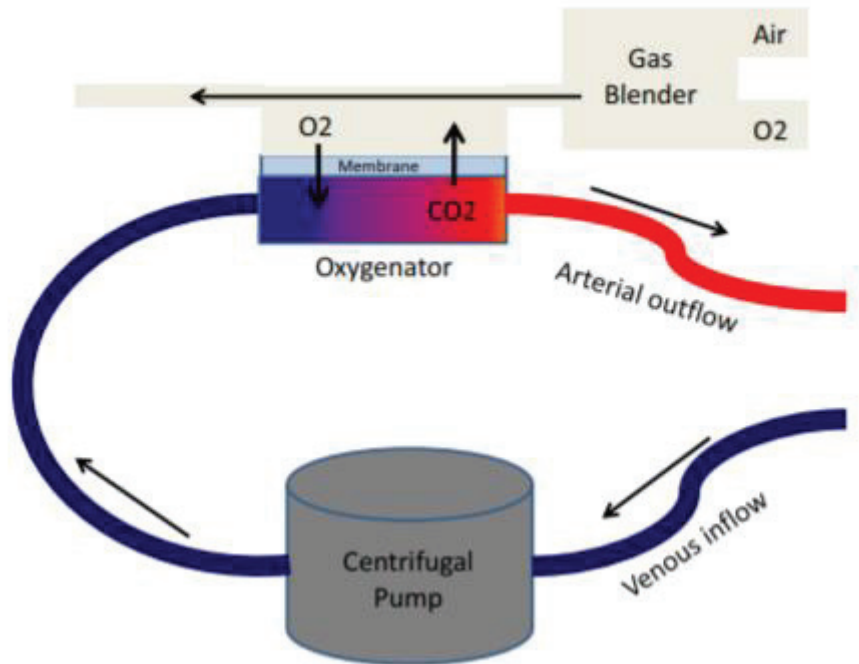


Figure 1: Schéma simplifiée d'un circuit d'ECMO VA par King et al. (246)

#### 4. Différents types d'ECMO

L'ECMO VA est une technique permettant le remplacement temporaire total ou partiel de la pompe cardiaque et de l'échangeur gazeux. Elle est utilisée en suppléance cardiaque externe d'urgence et de courte durée (de quelques heures à 2 ou 3 semaines maximum). Il en existe deux types :

- ECMO VA périphérique : permet une mise en place rapide de l'assistance, soit chirurgicale soit percutanée, au lit du patient voire même sous massage cardiaque externe. Les voies d'abord sont fémoro-fémorale, privilégiée en cas de mise en place en urgence (nécessite une canule de reperfusion fémorale superficielle), fémoro-jugulaire, ou axillo-fémorale, permettant l'instauration d'un flux antérograde et donc limitant théoriquement le risque d'œdème aigue du poumon.

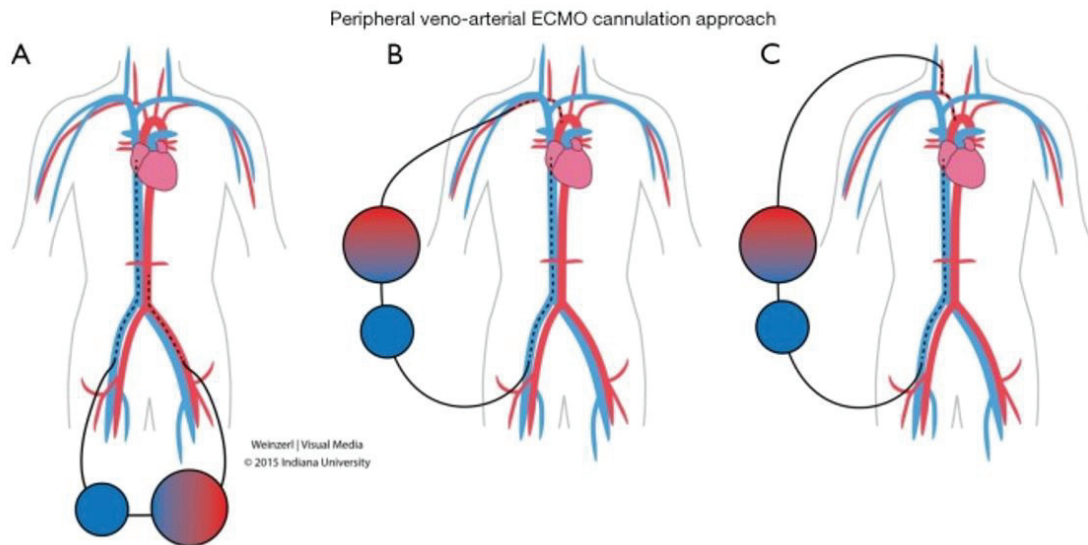


Figure 2: ECMO VA: sites d'implantations périphériques d'après Makdisi G. et al (247)

- ECMO VA centrale : mise en place chirurgicale après sternotomie, elle est la technique de choix en post-opératoire ou dans les situations d'échecs d'ECMO périphériques. La canule veineuse est mise en place dans l'oreillette droite alors que la canule artérielle est mise en place dans l'aorte. Elle peut également être utilisée en cas de défaillance cardiaque droite dans les suites de l'implantation d'un LVAD, par canulation dans l'artère pulmonaire et dans l'oreillette droite.

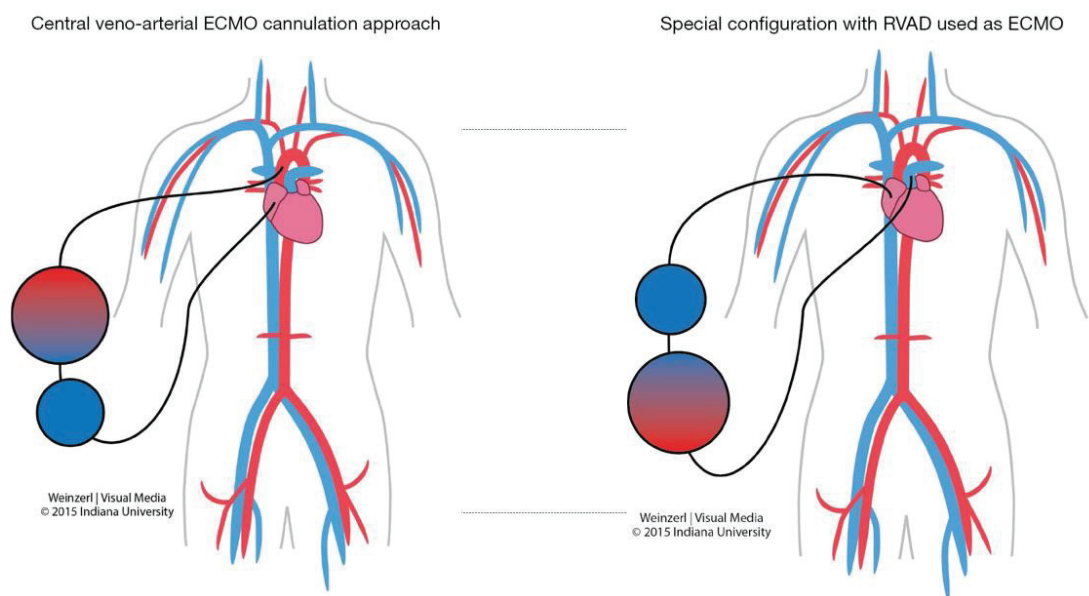


Figure 3: ECMO VA: sites d'implantations centraux selon Makdisi G. et al (247)

L'ECMO VV permet uniquement de suppléer le travail des poumons malades en assurant les échanges gazeux. Elle est la technique de choix en cas de syndrome de détresse respiratoire aigüe réfractaire au traitement médical, ou en péri-opératoire de chirurgie de transplantation pulmonaire (bridge à la transplantation ou défaillance primaire du greffon). La première canule, placée dans la veine fémorale, draine le sang en provenance de la veine cave inférieure. Le sang oxygéné et décarboxylé après son passage dans la membrane est réinjecté par une deuxième canule placée dans l'oreillette droite par voie jugulaire (en regard de la valve tricuspide).

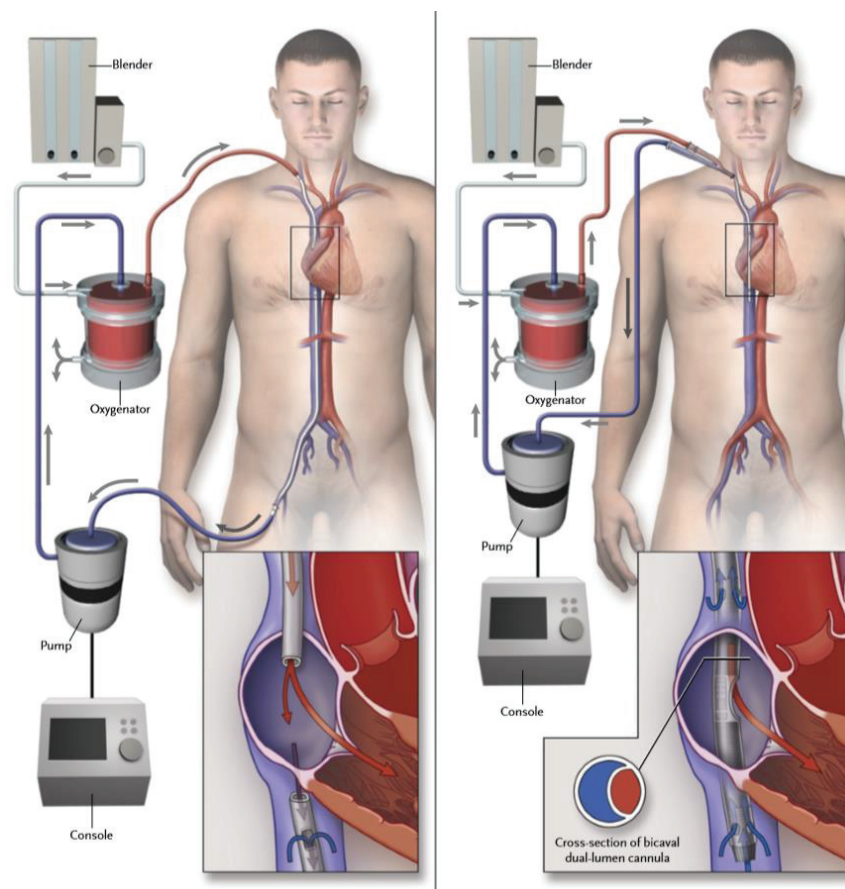


Figure 4 : ECMO VV selon Brodie et al.

Les unités mobiles d'assistances circulatoires (UMAC) sont des équipes détachables des centres de références en assistance circulatoire, capables de se déplacer pour équiper les patients en préhospitalier, ou dans un autre hôpital, afin de les rapatrier sous assistance vers l'hôpital de référence. Ces équipes spécialisées sont dépendantes ou non d'un centre de chirurgie cardiaque ou d'une réanimation, et travaillent en collaboration avec le SAMU. Elles sont généralement composées d'un chirurgien cardiaque, d'un médecin anesthésiste réanimateur et d'un perfusionniste. La mise en place de celles-ci a nécessité le développement d'un matériel plus compact pour que l'ensemble soit

transportable dans un hélicoptère ou une ambulance, fonctionnant sur batterie, et également doté d'une pompe manuelle. Plusieurs études ont déjà montré que la fréquence des complications pendant le transport était faible, même sur de longues distances (248–251).

a) *Indications de l'ECMO VA*

Selon les guidelines de l'ESC, il existe quatre types d'indications pour l'ECMO VA, sans preuves formelles quant à son bénéfice sur la mortalité (grade 2B) (252):

- *Bridge to recovery* : toutes pathologies provoquant une dysfonction myocardique temporaire, en attendant la récupération myocardique.
- *Bridge to bridge / to destination therapy*: pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique ou aigue sur chronique en attente de mise en place d'un système d'assistance longue durée.
- *Bridge to transplantation* : pour les patients en insuffisance cardiaque aigue réfractaire au traitement médical en attente d'une inscription sur liste de greffe ou en attente de transplantation cardiaque.
- *Bridge to decision, to candidacy* : pour les patients en insuffisance cardiaque aigue INTERMACS 1 ou 2, en attendant une décision ou la mise en place d'un projet thérapeutique.

Ainsi, comme le confirme Abrams D. au sein d'un groupe d'experts, l'utilisation de l'ECMO VA repose sur un faible niveau de preuve dans la quasi-totalité des indications, basée sur des études de cohortes rétrospectives ou des séries de cas (253). Les statistiques de l'extracorporeal life support organization (ELSO) en 2015 retrouvaient une survie intra-hospitalière de 38,6% des patients en état de choc cardiogénique réfractaire et de 28,2% des patients en ACR bénéficiant d'une réanimation précoce (254).

b) *Bridge to Recovery*

L'ECMO VA semble apporter un bénéfice dans toutes les pathologies induisant une insuffisance cardiaque aigue, un choc cardiogénique réfractaire au traitement médical, et potentiellement rapidement réversible. D'après les registres de l'ELSO son efficacité est d'autant plus importante qu'elle est mise en place précocement avant l'apparition d'une défaillance hépatique ou rénale secondaire à l'hypoperfusion, et que le potentiel de récupération de la pathologie est élevé (255). La durée de traitement doit être courte afin d'en limiter les complications.

Ceci concerne les indications suivantes :

- *le choc cardiogénique post-cardiotomie* : La mise en place d'une ECMO, le plus souvent centrale, lors des échecs de sevrage de la CEC en per-opératoire de chirurgie cardiaque permet une survie à la sortie de l'hôpital d'environ 30% (256,257), et une survie à 5 ans de 17% (258).
- *L'Infarctus du myocarde* : dans le syndrome coronarien aigu compliqué d'un choc cardiogénique, une méta-analyse a montré une meilleure survie à 30 jours après mise en place d'une ECMO VA qu'après traitement par contre pulsion intra-aortique (CPIA) (259). Une autre étude rétrospective portant sur 18 patients montrait une survie à la sortie de l'hôpital de 67% (260). Elle est préconisée dans les recommandations françaises sur la prise en charge du choc cardiogénique publiées en 2015 (261).
- *La myocardite aigue fulminante* : une méta-analyse retrouvait une survie à la sortie de l'hôpital de plus des 2/3 des patients souffrant d'une myocardite fulminante compliquée d'arrêt cardiaque ou de choc cardiogénique et traitée par ECMO (262). La société européenne de cardiologie (ESC) et l'American Heart Association (AHA) recommandent son utilisation dans cette indication en cas d'échec d'un traitement médical maximal (263,264).
- *Les intoxications aux médicaments et drogues cardiotropes* : un surdosage en médicaments et drogues cardiotropes peut provoquer un choc cardiogénique réfractaire rendant nécessaire l'implantation d'une ECMO VA, le temps que ceux-ci soient éliminés par l'organisme ou par une technique d'épuration extra-rénale. Les principaux médicaments concernés sont : les antiarythmiques de classe 1, les bêtabloquants, les anti-dépresseurs polycycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les carbamazépinés, certains inhibiteurs calciques tel que le vérapamil ou le diltiazem, la colchicine, mais aussi certaines drogues comme la cocaïne. Il existe également certains produits-phytosanitaires, cosmétiques, industriels et certains métaux lourds pourvoyeurs de défaillance myocardique en cas d'ingestion (226). L'implantation de l'ECMO doit être précoce, permettant une survie élevée : 80% dans une étude portant sur des intoxications aux antidépresseurs tricycliques (265).
- *L'Embolie pulmonaire massive* : Cette pathologie semble constituer une bonne indication à l'ECMO veino-artérielle en aigue car elle provoque une défaillance VD aigue et brutale pouvant aboutir au choc cardiogénique voir à l'arrêt cardiaque, et elle peut être traitée tant par traitement médical que par traitement chirurgical. Ainsi l'ECMO permet de maintenir une perfusion d'organes correct en attendant le traitement étiologique (246). Une revue de la littérature sur les embolies pulmonaires grave traitées par ECMO, publiée en 2015 par Yussuf, retrouvait une survie à la sortie de l'hôpital de 70,1%. Les recommandations de l'ESC de 2014 au sujet de l'embolie pulmonaire ne discutent pas sa place dans cette pathologie (266), malgré

la littérature florissante sur le sujet. En revanche, l'European Resuscitation Council (ERC) recommande son utilisation lorsque l'embolie est compliquée d'un ACR (267).

- *Orages rythmiques réfractaires* : une assistance par ECMO VA peut également être proposée en cas de troubles du rythme réfractaires au traitement, afin de faire le diagnostic étiologique et d'entreprendre un traitement.
- *Hypothermie profonde* : l'utilisation de l'ECMO VA dans les ACR secondaires à une hypothermie montre d'excellents résultats. En effet, dans une revue de la littérature publiée par Dune en 2014 analysant 13 articles, la survie à la sortie de l'hôpital des patients ayant présenté un ACR sur hypothermie traité par ECMO était de 67,7% avec 61,5% des patients présentant une bonne récupération neurologique (268). L'assistance circulatoire est recommandée par les experts dans cette indication (269).
- *ACR réfractaires à la réanimation initiale* : La survie des ACR intra et extra-hospitaliers reste très basse, respectivement de l'ordre de 15 à 20% et 5 à 10% (270). Dès les années 1970, certains praticiens ont tenté d'utiliser l'ECMO dans le traitement des ACR réfractaires afin d'en améliorer le pronostic. Mais cette technique a longtemps été délaissée dans cette indication du fait de l'absence de résultats. Depuis une quinzaine d'années, plusieurs études semblent montrer un bénéfice quant à son utilisation (271–273). Trois méta-analyses ont confirmé ces résultats en montrant une augmentation significative de la survie à la sortie de l'hôpital et du devenir neurologique à long terme chez les patients souffrant d'un ACR traités par ECMO (259,274,275). L'explication la plus probable est que l'ECMO permet aux patients souffrant d'une cause réversible d'ACR d'être traités. L'ERC et l'AHA recommande donc son utilisation dans l'ACR réfractaire lorsqu'une étiologie réversible est suspectée, que le patient n'est pas trop âgé, que l'arrêt cardiaque a eu lieu devant témoins, que la réanimation a été débutée depuis moins de 30 minutes et que l'assistance peut être implantée rapidement (267,276).
- *Dysfonction primaire du greffon (DPG) après transplantation cardiaque* : c'est la cause la plus fréquente de mortalité après transplantation cardiaque. Elle présente également un impact sur la survie à long terme (277,278). Les patients atteints de DPG traités par ECMO ont une survie à long terme comparable avec ceux qui n'ont pas présenté de dysfonction primaire (279).
- *HTAP décompensée avec dysfonction VD* : L'ECMO est un traitement de choix dans les décompensations d'HTAP réfractaire au traitement médical en attendant le traitement du facteur déclenchant, ou la transplantation (280).
- *Défaillance VD après implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche (LVAD)* : la survenue d'une défaillance VD après implantation d'un LVAD est une complication fréquente, notamment chez les patients présentant des signes de défaillance VD avant la mise en place

du LVAD. Une assistance circulatoire droite temporaire par canulation de l'artère fémorale et de l'artère pulmonaire peut être utilisée dans cette indication. Une étude sur 25 patients a montré un succès de sevrage de 92% avec une survie à la sortie de l'hôpital et à 1 an de 68 et 56% (281).

- *Autres indications* : l'ECMO VA peut également être utilisée en péri-opératoire d'intervention chirurgicale et vasculaire à haut risque, au cours des cardiopathies du post-partum, et dans les empoisonnements (246).

c) *Bridge to Bridge / Bridge to destination therapy*

L'ECMO VA peut être utilisée chez les patients présentant des décompensations aiguës INTERMACS 1 de cardiopathies chroniques, ou des chocs cardiogéniques réfractaires au traitement médical et compliqués de défaillance multi-viscérale. L'ECMO permet alors un contrôle du choc ou de la décompensation, en attendant la mise en place de dispositifs d'assistance ventriculaire gauche ou droit de longue durée ou permanents type Impella, Heart-Mate ou Jarvik2000.

d) *Bridge to transplantation*

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë grave, l'assistance circulatoire peut être mise en place le temps de réaliser un bilan pré-greffe ou de discuter son indication. Elle peut également permettre d'améliorer l'état clinique du patient avant la greffe, ou d'attendre un greffon en cas d'urgence extrême.

e) *Bridge to decision, to candidacy*

L'ECMO permet dans ce cas à l'équipe médicale de se réunir pour discuter de l'état du patient et pour établir un projet thérapeutique après concertation multidisciplinaire. Le patient peut ainsi se diriger vers une assistance permanente, une greffe, une limitation, ou un arrêt thérapeutique si son état clinique notamment neurologique et ses antécédents le justifient.

## 5. Contre-indications de l'ECMO VA

Les contre-indications de l'ECMO VA sont les suivantes (253,254) :

- Absolues :
  - Dysfonction sévère d'un organe non cardiaque limitant la survie (encéphalopathie anoxique, cirrhose, insuffisance rénale chronique terminale dialysée...)
  - Insuffisance cardiaque chronique terminale contre-indiquée à la greffe ou aux dispositifs d'assistance de longues durées
  - Insuffisance aortique sévère
  - Dissection aortique
  - ACR prolongé
- Relatives :
  - Coagulopathie sévère ou contre-indication aux anticoagulants
  - Accès vasculaires limités
  - Artériopathie périphérique sévère
  - Age physiologique avancé
  - Cancers en situation palliative

## 6. Complications de l'ECMO VA

L'ECMO VA est une technique invasive et potentiellement iatrogène. Le meilleur moyen de limiter les complications est de bien choisir ses indications, d'en limiter la durée, de pratiquer la technique au sein de centres expérimentés, disposant de procédures standardisées et protocolisées, d'équipes compétentes, et de renouveler les formations. Nous allons dans cette partie détailler les différentes complications pouvant survenir au cours de la mise en place de ce type d'assistance.

### a) Hémorragie

L'hémorragie est la complication la plus fréquente sous ECMO, avec une incidence variable, rapportée dans la littérature de 10 à 40% (282–284). Lorsque l'on prend en compte tous types d'hémorragies, incluant non seulement celles liées à l'ECMO, mais aussi les hémorragies intracrâniennes, digestives et autres, l'incidence varie de 6 à près de 80% selon les études (285). Dans l'étude d'Aubron, sur 105 patients ayant bénéficié d'une ECMO VA, 32% ont nécessité une chirurgie



pour une hémorragie. Leur origine est multifactorielle. Le principal facteur responsable est l'anticoagulation utilisée au cours de l'ECMO afin d'éviter les thromboses du circuit. Il existe également une part d'hémodilution liée au « priming » nécessaire au débullage du circuit. De plus, la circulation du sang dans le circuit provoque une coagulopathie, une hyper-fibrinolyse, un syndrome de Von Willebrand acquis, une thrombopénie secondaire à l'hémolyse liée au passage du sang dans la pompe, l'oxygénateur et le circuit, mais également une thrombopathie, ou altération qualitative des plaquettes (286). La pathologie sous-jacente peut elle aussi entraîner des troubles de coagulation du type coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

#### *b) Thromboses*

La présence de caillots et de dépôts fibrino-cruoriques dans le circuit d'ECMO augmente avec la durée d'assistance, et est prévenue par une anticoagulation efficace. Ceux-ci peuvent être responsables de difficulté de drainage veineux, de dysfonctionnement de l'oxygénateur ou d'embolies systémiques. La thrombose de l'oxygénateur peut aboutir à son dysfonctionnement et peut nécessiter un changement de circuit. Celui-ci peut être réalisé au lit du malade après clampage, en gardant les canules en place à condition qu'une autre console d'ECMO soit disponible. On doit suspecter une thrombose lorsqu'il existe une hypoxémie, une hypercapnie, une hémolyse, une coagulopathie de consommation (thrombopénie, hypofibrinogénémie) ou des difficultés à maintenir un débit d'ECMO stable et adapté. Elles sont d'autant plus fréquentes que le débit d'ECMO est faible. Un gaz du sang pré et post oxygénateur peut aider au diagnostic. Le rapport de l'ELSO de 2015 retrouve une incidence des thromboses de circuit de 13% (287).

#### *c) Complications vasculaires*

Les complications vasculaires résultent principalement de la mise en place des canules d'ECMO. Elles concernent les dissections vasculaires, pseudo-anévrismes, perforations vasculaires, faux trajets, et thromboses dans les zones de canulations artério-veineuses.

Une étude rétrospective sur 3 ans au centre hospitalier universitaire (CHU) d'Amiens retrouvait sur 30 patients, un taux de complications vasculaires majeures, à court terme, chez les patients ayant bénéficié d'une ECMO de 16 %, correspondant surtout à des accidents artériels (288). Bisdas T. et al, dans leur cohorte de 174 patients traités par ECMO périphériques dont 82% d'ECMO VA, retrouvaient une incidence de 10% de complications vasculaires (289).

d) *Hémolyse*

Sur les premiers circuits d'ECMO dans les années 1980, l'incidence de l'hémolyse était beaucoup plus importante qu'aujourd'hui, du fait des progrès de biocompatibilité des circuits. Elle peut cependant être plus importante et participer à la constitution d'une insuffisance rénale dans deux cas :

- En cas de thrombose de la membrane de l'oxygénateur.
- Lorsque la vitesse de la rotation de la pompe centrifuge est trop élevée par rapport aux capacités de drainage des canules. Ceci peut être secondaire à une plicature ou une malposition des canules ou à une hypovolémie.

e) *Complications neurologiques*

Les complications neurologiques sont redoutées au cours du traitement par ECMO VA. En effet, souvent silencieuse du fait de la sédation pour ventilation mécanique, au moins à la phase initiale, elles mettent en jeu le pronostic vital et fonctionnel du patient. Les principales complications sont l'accident vasculaire cérébral, qu'il soit ischémique d'origine embolique, ou hémorragique lié aux problèmes de coagulation. Dans une étude rétrospective, sur 123 patients pédiatriques et adultes sous ECMO, 78 ont bénéficié d'un scanner cérébral. Un infarctus cérébral ou une hémorragie intracrânienne ont été détectés dans 37% des cas (290). Une seconde étude chez 28 adultes sevrés de l'ECMO retrouvait un examen clinique neurologique normal dans 43% des cas, avec 52% d'anomalies radiologiques (291). Dans une étude rétrospective réalisée à la Mayo Clinic sur 87 patients, 50% des patients ont présentés un événement clinique neurologique au cours du traitement par ECMO dont 9 anoxies cérébrales diffuses post ACR, 11 encéphalopathies, 11 comas inexplicés, 1 myoclonies, 3 états de morts encéphaliques et 7 accidents vasculaires cérébraux (292).

f) *Complications pulmonaires*

Au cours des ECMO VA périphériques implantées par voies fémoro-fémorales, le flux rétrograde expose le patient au risque d'œdème pulmonaire, notamment lorsque celui-ci dépasse les capacités d'éjection du myocarde. En effet, la valve aortique s'ouvre d'autant moins que le flux rétrograde est important, exposant ainsi le cœur gauche à une augmentation des PTDVG et ainsi à une mauvaise décharge. Les insuffisances aortiques, mitrales et la présence d'une postcharge VG

importante constituent des facteurs favorisants. Ceci peut provoquer une sur-distension du VG, facteur d'aggravation potentiel des dommages ischémiques, mais également provoquer une thrombose intra-cavitaire ou un œdème pulmonaire et ainsi une défaillance respiratoire.

Différents types de traitements peuvent être proposés :

- La mise en place d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique afin de limiter la postcharge.
- La conversion en ECMO centrale.
- La septotomie atriale percutanée correspondant à la réalisation d'une communication inter-auriculaire par voie endovasculaire afin de créer un shunt gauche droit.
- La mise en place d'une assistance gauche type IMPELLA®.

#### *g) Complications ischémiques*

2 types de complications ischémiques peuvent survenir :

- Une ischémie de membre inférieur liée à une malposition de la canule de reperfusion ou à une thrombose de celle-ci. Sa fréquence est d'environ 6% (254).
- Ischémie systémique par embols artériels : soit à partir d'une plaque athéromateuse décollée par le flux rétrograde, soit par un thrombus intra-cavitaire généré du fait d'un défaut d'ouverture de la valve aortique, ou alors à partir d'un thrombus au niveau de la ligne artérielle de l'ECMO.

#### *h) Syndrome arlequin*

Lors de la reprise d'une activité cardiaque efficace au cours d'une ECMO VA périphérique par voie fémorale, les flux aortique et issus de la canule artérielle, vascularisant respectivement la partie supérieure du corps et la partie inférieure du corps, peuvent rentrer en compétition. Ainsi, si la fonction pulmonaire est altérée, le sang issu du cœur pauvre en oxygène, provoque une hypoperfusion de la partie supérieure du corps associée à une hypoxie coronaire et cérébrale. Ainsi, il est important de monitorer l'oxygénation issu du tronc artériel brachio-céphalique par un capteur de SaO<sub>2</sub> au niveau de la main droite ou un cathéter artériel radial droit et de la comparer à l'oxygénation de la partie inférieure du corps. La prise en charge de ce type de complication implique :

- Une amélioration de la fonction respiratoire par optimisation de la ventilation et traitement étiologique de la dysfonction ventilatoire.

- Une augmentation du débit d'ECMO VA.
- Un sevrage de l'ECMO VA si la fonction cardiaque a suffisamment récupéré.
- La mise en place d'une canule deuxième canule veineuse cave supérieure (configuration veino-artérioveineuse) ou passage en configuration veino-veineuse.

i) *Insuffisance rénale*

L'insuffisance rénale est fréquente et multifactorielle au cours du traitement par ECMO VA. L'incidence de l'Acute Kidney Injury (AKI) nécessitant une épuration est élevée, 30-60% tous types d'ECMO confondus (285), jusqu'à 65% chez les patients assistés pour état de choc cardiogénique réfractaire après cardiectomie (293). Dans la série de Kielstein et al portant sur 89 patients traités par ECMO VA, 61 patients (69%) ont présenté une AKI ayant nécessité une épuration extra-rénale (EER). La survie était significativement plus faible chez les patients traités par EER (294). Elle peut être branchée directement sur l'ECMO (295).

j) *Complications infectieuses*

Deux types de complications infectieuses nosocomiales peuvent survenir chez les patients traités par ECMO VA :

- Les infections liées directement à l'ECMO ou au site opératoire : les cellulites dans le territoire des canules, ou les médiastinites dans le cadre des ECMO centrales.
- Les infections communes à la population de réanimation : bactériémie, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, infection urinaire...

Elles surviennent de façon fréquente, avec une incidence qui varie de 10 à 60% des cas selon les séries (296–300). Les deux revues de la littérature de l'ELSO retrouvaient une incidence d'infections nosocomiales aux alentours de 10 à 12%, mais celles-ci analysaient une population principalement pédiatrique. Dans le sous-groupe des adultes, la prévalence était plus haute, aux alentours de 20% (301,302). Zangrillo et al retrouvaient, dans leur méta-analyse au sujet de 1763 patients, une incidence de 33% de pneumonies bactériennes et de 26% de sepsis (303). La revue de la littérature la plus récente sur le sujet démontre clairement un impact statistiquement significatif de celles-ci sur la mortalité des patients traités par ECMO VA.

Les facteurs de risques de développement d'infections dans ses populations sont l'âge, l'immunodépression, le score SOFA, la durée de traitement par ECMO. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont *les Staphylocoques à Coagulase Négative* (SCN), les *Candidas spp.*, les *Entérobactéries*, le *Pseudomonas Aeruginosa*, le *Staphylocoque Aureus* et les *Enterococcus spp.* (304). Cependant, aucune étude ne répond pour le moment à la question de savoir si l'ECMO VA augmente le risque infectieux des patients de réanimation.

#### k) *Autres complications*

Comme chez tous patients de réanimation, les patients sous ECMO VA peuvent présenter des complications de décubitus, des hypothermies ou des complications psychologiques.

### B. Expérience pédiatrique

Chez l'enfant et le nouveau-né, l'ECMO est recommandée depuis 2002 dans le choc septique réfractaire (305). Les recommandations américaines de 2017 et celle de la surviving sepsis campaign de 2013 maintiennent la place de l'ECMO avec un faible niveau de preuves (Grade 2C) reposant principalement sur des études de cohortes (204,306). Cependant, il serait difficile de concevoir un essai clinique randomisé contrôlé dans cette population pour une thérapie de sauvetage comme l'ECMO VA. Avant d'en discuter la mise en place, il est nécessaire d'éliminer :

- Des comorbidités qui n'auraient pas été diagnostiquées et qui pourraient expliquer le caractère réfractaire du choc septique tel qu'un hypocorticisme ou une hypothyroïdie.
- Une cause d'échec des antibiotiques pouvant être liée au traitement (dosage, résistance), au foyer infectieux ou au patient (immunodépression)
- Une autre cause de choc type pneumothorax, épanchement péricardique, hémorragie silencieuse, syndrome d'hyperpression abdominale.

Le choc septique réfractaire ne fait pas l'objet d'une définition consensuelle, mais les experts s'accordent à dire que l'ECMO VA est indiquée en cas de dysfonction cardiaque sévère associée à des signes cliniques et biologiques d'hypoperfusion malgré un traitement médical maximal. Morin et al ont établi une définition du choc septique réfractaire comme l'association d'un Vasoactive Inotropic Score (VIS) > 200ug/kg/min associé à un dosage de lactate artériel > 8mmol/l ou ayant augmenté d' 1 mmol/l

après 6h de traitement et une dysfonction myocardique définie comme un Index cardiaque  $< 2,2\text{L}/\text{min}$ , ou une FEVG  $< 25\%$  ou un ACR ayant récupéré après réanimation (307).

La survie des enfants et des nouveau-nés sous ECMO VA varie de 27 à 75% selon les séries (308). Une étude récente réalisée aux Etats-Unis sur 415 enfants de 4 ans de moyenne d'âge retrouvait une survie de 60% sans données sur le devenir neurologique (309). Le pronostic est meilleur chez le nouveau-né que chez l'enfant. Dans une étude rétrospective internationale multicentrique publiée en 2018, une cohorte de 44 patients traités par ECMO VA pour un choc septique réfractaire était comparée à 120 patients ayant bénéficié d'un traitement médical pour la même indication. Il existait une différence de survie non statistiquement significative en faveur de l'ECMO entre les deux groupes. En revanche, la survie était significativement plus élevée dans le groupe de patients ayant souffert d'un arrêt cardiaque et traité par ECMO. Cependant, les séquelles neurologiques à moyen, long terme n'étaient pas analysées. Cette étude montrait également qu'un débit supérieur à  $150\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$  multipliait presque la survie par deux (310).

Les recommandations de l'ELSO de 2018 portant sur la défaillance cardiaque des nouveau-nés et de l'enfant recommande également l'utilisation de l'ECMO VA dans les défaillances cardiocirculatoires d'origine cardiogénique, notamment en cas de myocardiopathies sans précision sur l'origine, ou en cas de choc distributif, comme dans le sepsis (311).

Ainsi, il semblerait que l'ECMO VA apporte un bénéfice dans la CMS chez l'enfant et le nouveau-né, c'est pourquoi elle reste recommandée avec un faible niveau de preuve en traitement de dernière ligne dans le choc septique réfractaire avec dysfonction myocardique. Cependant, il n'existe, à notre connaissance, pas d'étude dans la littérature portant sur le devenir à moyen et long terme de ces patients et notamment sur leurs devenir neurologique.

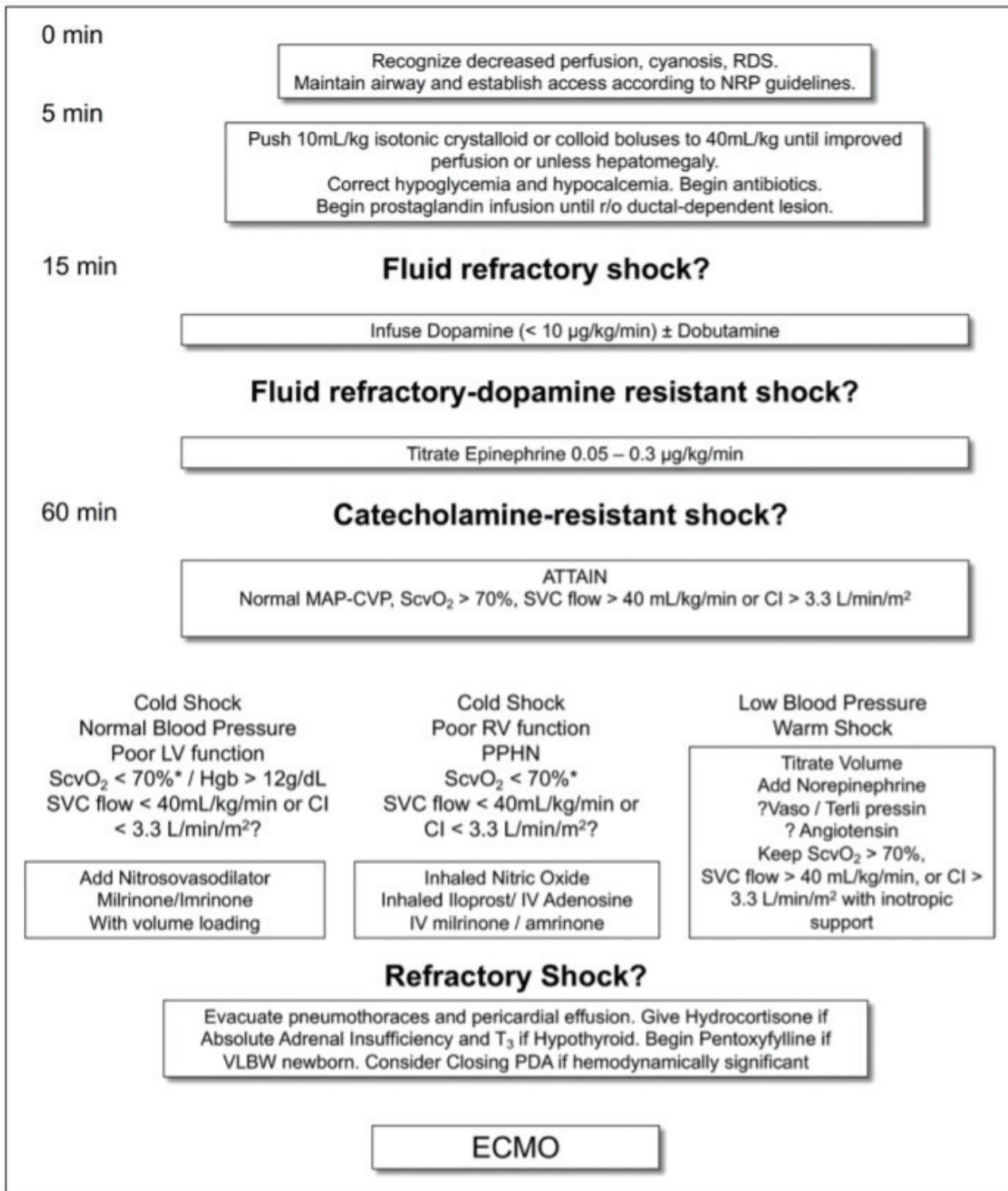
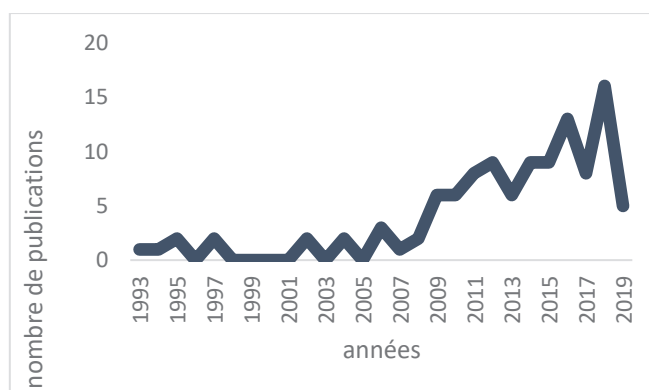


Figure 5: recommandations Américaines pour la prise en charge du choc septique du nouveau-né et de l'enfant (306)

### C. Place de l'ECMO VA dans le choc septique réfractaire et la CMS de l'adulte

Chez l'adulte, les recommandations de la SSC ne se prononcent pas quant à l'utilisation de l'ECMO dans le choc septique réfractaire (3). Cependant, quelques auteurs recommandent son utilisation en dernier recours lorsqu'il existe une CMS (226,312).

Figure 6 : nombre d'itérations PubMed par an après recherche : « ecmo » AND « septic shock » AND « adult »



Nous avons effectué une revue de la littérature afin de sélectionner toutes les études s'intéressant à la cardiomyopathie septique et à sa survie. A cet égard, nous avons réalisé une recherche informatique systématique de la base de données PubMed avec les termes suivants : « sepsis » AND/OR « choc septique » AND/OR « cardiomyopathie septique » AND « ECMO » OR « ECLS » AND « adults ». Parmi les résultats de la recherche s'étendant de 1993 à nos jours, nous avons rigoureusement sélectionné manuellement tous les articles au sujet de l'ECMO dans le choc septique de l'adulte. Nous avons retrouvé au total 12 études rétrospectives unicentriques, et 17 publications de cas décrits mais aucun essai clinique randomisé multicentrique. La littérature à ce sujet est de plus en plus abondante comme en témoigne la Figure 6, représentant le nombre de publications par an apparaissant sur PubMed à la suite de notre recherche avec les termes « ecmo » AND « septic shock » AND « adults ».

Le tableau 1 répertorie les 12 études rétrospectives retrouvées dans la littérature, regroupant un total de 793 patients inclus de 1990 à 2019. Le type d'assistance, l'âge des patients et les indications sont assez hétérogènes selon les études. En effet, quatre études incluaient des patients souffrant d'un choc septique réfractaire associé à une défaillance myocardique assistée par ECMO VA (313–316). Cinq incluaient des patients septiques traités par ECMO VA quand l'indication clinique était la défaillance hémodynamique réfractaire, et ECMO VV si la défaillance respiratoire était au premier plan (317–321). Une étude incluait seulement des chocs septiques d'origine respiratoire traités par ECMO VV mais dont plus de 40% ont été convertis en ECMO VA (322). Les deux dernières utilisaient des configurations d'ECMO hybride : l'une veino-veino-artérielle (VVA), avec 2 canules veineuses, fémorale et jugulaire



interne, indiquée pour des chocs septiques avec défaillance hémodynamique et respiratoire réfractaire, et l'autre veino-artério-veineuse (VAV), avec deux canules de réinjections, l'une artérielle et l'autre veineuse, pour des patients en choc septique réfractaire déjà traités par ECMO VV ou non et ayant développé une CMS avec défaillance hémodynamique réfractaire (323).

Le tableau 2 regroupe les critères de gravités, la FEVG et les données relatives aux infections de ces différentes études. Trois des douze études n'exposaient aucun score de gravité. Seulement 5 études renseignaient la fonction cardiaque des patients avant l'implantation de l'ECMO. Les infections les plus fréquentes sont pulmonaires, puis abdominales. La plupart des infections sont bactériennes, et les proportions de bacille gram négatif (BGN) et de cocci gram positif (CGP) varient en fonction des études. 7 études présentent une majorité d'infection à BGN et 3 à CGP. Les deux études restantes ne renseignaient pas le type de germes.

Le tableau 3 présente les résultats de ces études. L'hétérogénéité de la survie des patients dans ces études témoignent de la variation des critères d'inclusions de celles-ci, et de leur population. En effet, dans l'étude de Von Bahr présentant la plus grande cohorte de cette revue, il est probable qu'un nombre significatif de patients ne souffrent pas de cardiomyopathie septique. Dans celle-ci, la survie se rapproche plus de celle que l'on pourrait retrouver dans le SDRA réfractaire assisté par ECMO VV (242). En témoigne le seul facteur de mauvais pronostic dégagé par l'étude qui est la conversion en ECMO VA, témoignant ainsi d'une mortalité plus grande chez les patients présentant un choc septique réfractaire avec CMS. De plus, aucune information quant à la fonction cardiaque avant implantation de l'ECMO n'était disponible dans cette étude.

Tableau 1: tableaux regroupant les caractéristiques générales des études sur l'utilisation de l'ECMO dans la cardiomyopathie septique

Etudes	Inclusions	Effectifs	Type d'ECMO	Âge (an)	Indication
<b>Rich et al 1998 (322)</b>	1990 - 1996	14	14 VV, 6 switches VAFF	36 ± 12	Sepsis + DR réfractaire
<b>Bréchet et al 2013 (313)</b>	2008 - 2011	14	VAFF	45 [28, 66]	Choc septique réfractaire après 24h + défaillance cardiaque
<b>Huang et al 2013 (314)</b>	2005 - 2010	52	VAFF	57 [43, 64]	Choc septique réfractaire
<b>Cheng et al 2013 (320)</b>	2001 - 2009	108	86 VAFF (78.7%), 22 VV (20.4%)	52 ± 17	Choc septique réfractaire +/- DR réfractaire
<b>Park et al 2015 (315)</b>	2005 - 2013	32	VAFF	55 [44, 63]	Choc septique réfractaire
<b>Cheng et al 2016 (319)</b>	2001 - 2011	151	101 (67%) VAFF, 50 VV (33%)	51 [37,63]	Choc septique réfractaire, chute index cardiaque
<b>Choi et al 2017 (317)</b>	2007 - 2013	28	21 VAFF (75%), 4 VV (14,3%), 3 VVA (10.7%)	44 [33, 67]	Choc septique + hypotension ou DR réfractaire ou association des deux pour VVA
<b>Von bahr et al 2017 (321)</b>	1995 - 2013	255	135 VV (53%), 37 switch VA (15%), 70 VAFF (27%), 13 switch en VV (5%)	46 [33, 58]	Sepsis + DR réfractaire
<b>Ro et al 2018 (316)</b>	2005 - 2012	71	VAFF	56 ± 12.3	Choc septique réfractaire
<b>Banjas et al 2018 (324)</b>	2011 - 2016	19	VVA	62 [55,73]	Choc septique réfractaire SSC3 + DR réfractaire
<b>Vogel et al 2018 (325)</b>	2014 - 2017	12	7 VAV (58%), 5 VV puis VAV (42%)	40 [23, 50]	VV ECMO + CMS
<b>Falk et al 2019 (318)</b>	2012 - 2017	37	10 VV (37%) 27 VA (67%)	55 [45, 66]	Choc septique réfractaire +/- DR réfractaire

Les données sont exprimées en effectifs (pourcentages) et médiane [interquartile] ou moyenne ± écart type selon la normalité de la distribution.

DR = défaillance respiratoire, VAFF = ECMO Veino-artérielle fémoro-fémorale, VV = ECMO veino-veineuse, VVA= ECMO veino-veino-artériel VAV = ECMO veino-artério-veineuse, SSC3= surviving sepsis campaign n°3.

Tableau 2: tableau regroupant les caractéristiques liées aux patients et aux infections des études sur l'utilisation de l'ECMO dans la cardiomyopathie septique

Etudes	SOFA	SAPS 3	FEVG	Types d'infections	Pathogènes
<b>Rich et al 1998 (322)</b>	N/A	N/A	N/A	100% pulmonaires	50% BGN
<b>Bréchet et al 2013 (313)</b>	18 [8, 21]	84 [75, 106]	16 [10,30]	78% pneumonies, 14% infections abdominales	50% CGP, 15% BGN
<b>Huang et al 2013 (314)</b>	16 [13, 18]	N/A	56 [N/A, N/A]	48% pneumonies , 21% infections abdominales	60% BGN
<b>Cheng et al 2013 (320)</b>	N/A	N/A	N/A	40% Pneumonies, 25% myocardites, 19,4% bactériémies	42% BGN
<b>Park et al 2015 (315)</b>	16 [14, 18]	79 [76, 85]	25 [20, 41]	34% pneumonies, 22% infections abdominales, 12,5% infections urinaires	BGN 50%, CGP 34%, 15% fongiques
<b>Cheng et al 2016 (319)</b>	13±5	N/A	N/A	50,3% Pneumonies, 20% myocardites, 15%bactériémies, 8% infections abdominales	34% BGN, 17% CGP, 19% virus
<b>Choi et al 2017 (317)</b>	15 [13, 17]	86 [71, 98]	N/A	46% pneumonies, 39% bactériémies, 14% infections abdominales, 14% tissus mous	BGN 54%, 36% CGP, 25% virus
<b>Von bahr et al 2017 (321)</b>	N/A	N/A	N/A	60% pneumonies bactériennes , 12,4% pneumonies virales	N/A
<b>Ro et al 2018 (316)</b>	18±4	N/A	N/A	69% pneumonies , 11% infections abdominales	59% BGN, 21% CGP
<b>Banjas et al 2018 (324)</b>	8	42	N/A	53% pneumonies, 42% infections abdominales	N/A
<b>Vogel et al 2018 (325)</b>	10	N/A	16 [13, 17]	83% pneumonies	75% CGP
<b>Falk et al 2019 (318)</b>	16 [15, 18]	86 [81,96]	35 [25,58]	Pneumonies = 54%	54% CGP, 32% BGN

Les données sont exprimées en effectifs (pourcentages) et médiane [interquartile] ou moyenne ± écart type selon la normalité de la distribution.

N/A = non disponible, BGN= bacilles gram négatif, CGP= Coccis gram positif

Tableau 3: tableau regroupant les résultats des études sur l'utilisation de l'ECMO dans la cardiomyopathie septique

Etudes	ACR	Durée (jours)	Sevrage	Survie	Limites	Facteurs pronostics
<b>Rich et al 1998 (322)</b>	0	11 ± 10	10 (71)	9 (64)	Analyse VV et VA mixées	N/A
<b>Bréchet et al 2013 (313)</b>	0	5 [2, 12]	12 (86)	10 (71)	Effectifs faibles	N/A
<b>Huang et al 2013 (314)</b>	21 (40)	2 [0, 7]	8 (15)	8 (15)	<50% de FEVG basses, 23% de problèmes mécaniques sur l'ECMO	Âge > 60 ans, ACR
<b>Cheng et al 2013 (320)</b>	31 (29)	7 ± 7	48 (44)	31 (29)	Analyses VV et VA mixées	RCP, Age > 55ans, ATCD AVC, déficit neuro, EER
<b>Park et al 2015 (315)</b>	14 (44)	3 [2, 4]	13 (41)	7 (22)	21 patients (65%) ID, 44% ACR dont ½ non récupérés	RCP, pic troponine I = protecteur, SOFA élevé à J3, lactate élevé
<b>Cheng et al 2016 (319)</b>	37 (24)	8 ± 9	68 (45)	45 (30)	Analyse VV et VA mixées, IC moyen = 2,1L/min, 75% ICC	Age > 75ans, initiation >4 j, EER pré-ECMO, RCP, BGN et infections fongiques, infections non pulmonaires
<b>Choi et al 2017 (317)</b>	6 (21)	3 [1, 8]	12 (43)	10 (36)	Analyse VV et VA mixées, effectifs faibles, 50% ACR	SAPS > 80
<b>Von bahr et al 2017 (321)</b>	N/A	8 [4, 17]	168 (66)	163 (64)	Manques de données sur infections et FEVG, indications, VV et VA mixées	Conversion VA
<b>Ro et al 2018 (316)</b>	9 (13)	7 [5, 8]	11 (16)	5 (7)	>50% cirrhotiques, gravité patients, FEVG inconnues	Lactate artériel pré/post ECMO, lactate H+6h
<b>Banjas et al 2018 (324)</b>	3 (16)	14 [9, 25]	10 (52)	8 (42)	FEVG et pathogènes inconnues	Infections abdominales
<b>Vogel et al 2018 (325)</b>	5 (41)	4 [3, 5]	9 (75)	9 (75)	Effectifs faibles, 41% ACR	N/A
<b>Falk et al 2019 (318)</b>	7 (19)	N/A	30 (81)	29 (78)	59% de survie à long terme	VV initiale, DMV

Les données sont exprimées en effectifs (pourcentages) et médiane [interquartile] ou moyenne ± écart type.

ACR= arrêt cardiorespiratoire avant mise en place de l'ECMO, VV= ECMO veino-veineuse, VA= ECMO veino-artérielle, N/A = non disponible, FEVG= fraction d'éjection du ventricule gauche, ICC= insuffisant cardiaque chronique, RCP= réanimation cardio-pulmonaire avant et pendant l'implantation de l'ECMO, ATCD AVC= antécédent d'accident vasculaire cérébral, EER= épuration extra-rénale, SOFA= sequential organ failure assessment, BGN= bacilles gram négatifs, SAPS= simplified acute physiologic score, DMV= défaillance multi-viscérale.

Lorsque l'on analyse le taux de sevrage et la survie globale des douze études, incluant ainsi 793 patients, on retrouve 50% de patients sevrés de l'ECMO et une survie de 42%. Cependant, du fait de l'hétérogénéité de la population, des critères d'inclusions, des configurations d'ECMO utilisées, ces résultats ne peuvent aboutir à aucune conclusion quant à l'intérêt de l'ECMO dans la CMS. Les six études (313–318) dont les critères d'inclusions semblent sélectionner les patients atteints de CMS traités par ECMO VA présentent majoritairement un taux de sevrage et un taux de survie plus faibles mais cependant très variable (15 à 86% et 7 à 78%). Lorsque l'on analyse le devenir global des 234 patients de ses études, on retrouve alors 37% de succès de sevrage et une survie hospitalière de 29%. Enfin, lorsque l'on sélectionne seulement les études renseignant une dysfonction ventriculaire gauche avec une FEVG<60% (313–315,318,325), sur les 147 patients, 107 (73%) étaient sevrés de l'ECMO et la survie hospitalière était de 43%.

Les facteurs retrouvés associés à la mortalité sont l'âge, les infections à BGN et fongiques, la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) avant implantation de l'ECMO, des antécédents d'AVC, une initiation tardive de l'ECMO, la valeur du lactate artériel. La forte proportion de patients en ACR en cours de RCP au moment de la canulation joue probablement un rôle dans la forte mortalité de certaines des études sélectionnées, et rend ainsi l'interprétation de leurs résultats difficile. Les facteurs retrouvés protecteurs en cas d'assistance par ECMO VA dans le choc septique réfractaire sembleraient être la gravité de l'atteinte myocardique comme en témoigne la meilleure survie des patients dans l'étude de Bréchet où la FEVG des patients était la plus basse (16 [10, 30]), mais également l'étude de Park où une valeur élevée du pic de troponine I apparaissait comme un facteur protecteur (32.8ng/mL (16.3–91.6) vs 3.7ng/mL (1.3–19.6)  $p=0.02$ ), l'étude de Cheng où les survivants avaient un index cardiaque significativement inférieur à celui des non survivants ( $1.0 \text{ L/min/m}^2 \pm 0.2$  vs  $4.24 \text{ L/min/m}^2 \pm 2.0$ ,  $p=0.04$ ), et l'étude de Vogel où la FEVG médiane est de 16 [13, 17] avant mise en place de l'ECMO et la survie des patients de 75%. Ces résultats semblent donc cohérents avec l'hypothèse d'un meilleur bénéfice de l'ECMO VA dans cette indication chez les patients qui présente un choc septique réfractaire avec une défaillance myocardique avérée.

Les deux études de Banjas et Vogel, présentant des configurations hybrides d'ECMO, semblent montrer un bénéfice de ceux-ci sur la mortalité. Ces résultats peuvent-être expliqués par le meilleur fonctionnement de l'ECMO dans ce contexte où le drainage veineux est amélioré par la mise en place d'une troisième canule, de drainage ou de réinjection. En effet, la vasoplégie présente dans le choc septique réfractaire est un obstacle au bon fonctionnement de l'ECMO et donc à la survie des patients dans cette indication.

Si l'on ajoute ces deux études aux 6 études semblant sélectionner les patients atteints de CMS (313–318), afin d'analyser le devenir de cette cohorte de 265 patients, on retrouve un taux de sevrage

de l'ECMO à 40% et une survie à 32%. Cependant, les nombreuses limites de ces études telles que leurs faibles effectifs ou leurs caractères rétrospectifs limitent leurs interprétations, et permettent seulement de développer des hypothèses quant à ces configurations pour la réalisation d'essais cliniques ultérieurs. Yeo et al ont également publié en 2016 des résultats prometteurs sur la mise en place d'une ECMO VVA chez 8 patients d'âge moyen  $51 \pm 6$  ans, atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévères avec un  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  médian de 57mmHg [51, 76], dans un contexte de choc septique réfractaire. Ceux-ci présentaient une FEVG pré-ECMO de 42 % [23, 50]. Le taux de sevrage et la survie rapportée dans cette petite cohorte étaient respectivement de 62% et 50% (326).

Au cours de notre revue de la littérature, nous avons également sélectionné 17 rapports de cas témoignant d'un succès de traitement par ECMO VA chez 19 patients atteints de chocs septiques réfractaires ou de cardiomyopathie septique.

## IV. Revue rétrospective de l'expérience lyonnaise sur 12 ans

### A. Objectifs de l'étude

Au cours du choc septique réfractaire, lorsque l'on suspecte une CMS, il peut être proposé une assistance circulatoire de type ECMO veino-artérielle. Cependant, son utilisation chez l'adulte est discutée, en l'absence de preuve formelle dans la littérature quant à son bénéfice, et repose seulement sur des cas cliniques et des petites séries rétrospectives. En pédiatrie et néonatalogie, comme exposé précédemment, elle est recommandée dans le choc septique réfractaire avec un niveau de preuve faible (grade 2C) (306).

L'objectif de cette étude monocentrique était d'analyser les patients adultes atteints de choc septique ayant bénéficié d'une ECMO veino-artérielle aux Hospices Civils de Lyon depuis 2007 afin de décrire quels types de patients bénéficiaient de cette thérapie, dans quel type d'infection, mais également d'en évaluer les complications et de décrire le devenir de ces patients.

### B. Méthodes

#### 1. Recueil des données patients

Nous avons conduit une revue monocentrique descriptive, épidémiologique sur 12 ans au sein de l'hôpital cardiologique Louis Pradel. Tous les patients ayant bénéficié de la mise en place d'une

ECMO veino-artérielle dans le cadre d'un choc septique réfractaire ont été inclus rétrospectivement dans l'analyse. Les patients ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse étaient exclus. Pour chaque patient inclus, les données cliniques, démographiques, échographiques, hémodynamiques, biologiques, ainsi que les traitements, ont été collectées avant et après mise en place de l'ECMO. De même, toutes les données relatives aux types d'infections, à l'antibiothérapie, à l'évolution des patients sous ECMO (dont les complications), ainsi que les données sur le devenir des patients ont été recueillies de manière exhaustive. L'antibiothérapie était considérée comme adaptée si le germe était défini comme sensible sur l'antibiogramme à l'antibiothérapie probabiliste initialement instaurée. Le Vasoactive inotropic Score (327), Les SAVE score (survival after veno-arterial ECMO) et SAVE score modifié (328,329), le score SOFA et l'IGS2 ont été calculés et la survie des patients à 28 jours et 12 mois systématiquement analysées. La présence de séquelles viscérales, notamment la présence de séquelles neurologiques évaluées par le Cerebral Performance Category Score (CPC Score) étaient également étudiés.

## 2. Indications et données sur l'ECMO

Le choc septique était défini selon les critères cliniques et microbiologiques recommandés à la date d'inclusion du patient (3,204,330). L'ECMO était indiquée lorsque les patients présentaient une défaillance hémodynamique persistante malgré des doses élevées de catécholamines (noradrénaline  $>0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  et/ou dobutamine  $\geq 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), après optimisation de la volémie, avec des signes cliniques et paracliniques d'hypoxie tissulaire (marbrures, défaut de clairance du lactate artériel...) et des signes de défaillance cardiaque gauche (baisse de la FEVG  $<30\%$  et/ou de l'index cardiaque  $<2.2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$  au PICCO ou à l'échographie) ou droite (TAPSE  $<16\text{mm}$  et/ou vitesse de l'onde S' en doppler pulsé à l'anneau tricuspide  $<10\text{cm}/\text{s}$ ). Chez les patients disposants d'une FEVG ou d'un index cardiaque conservé, l'assistance circulatoire était contre indiquée. De même, les patients souffrant de pathologies chroniques graves, de cancer en situation palliative, de démence, de perte d'autonomie significative ou présentant une espérance de vie faible étaient contre-indiqués. L'indication était discutée de façon pluridisciplinaire au sein de la « team ECMO » composée du chirurgien cardiaque, de l'anesthésiste-réanimateur, du cardiologue ainsi qu'avec l'équipe médicale prenant en charge le patient. Le circuit d'ECMO était constitué d'un oxygénateur à membrane, d'une pompe centrifuge et d'un mélangeur air oxygène. Les circuits d'ECMO utilisés dans notre centre étaient pré-héparinés. La mise en place des ECMO périphériques fémoro-fémorales étaient chirurgicales et les canules veineuses et artérielles étaient mise en place selon une technique de Seldinger modifiée. Les patients très instables ont bénéficié de la mise en place de l'ECMO dans les hôpitaux les prenant en charge avant

leur transfert dans notre centre. Les patients étaient traités par héparine par voie intra-veineuse à la seringue électrique selon un protocole spécifique au centre avec monitoring selon les chiffres d'antiXa et un objectif d'antiXa = 0,3 à 0,7UI/l comme recommandé par l'ELSO (245).

### 3. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage), médiane [extrêmes] ou moyenne  $\pm$  déviation standard comme approprié. L'analyse statistique a été réalisée avec les logiciels RStudio Version 1.1.463 et R version 3.4.4 (R project for statistical computing, Vienne, Autriche).

## C. Résultats

### 1. Caractéristiques des patients

603 ECMO veino-artérielles ont été implantées chez des adultes d'âge supérieur à 18 ans entre le premier janvier 2007 et le premier janvier 2019 par l'équipe médico-chirurgicale de l'hôpital cardiologique Louis Pradel à Lyon. Treize patients d'âge moyen  $44 \pm 13$  ans (9 femmes, 69%) ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques des patients avant implantation de l'ECMO sont décrites dans le tableau 4. Quatre patients avaient plus de 60 ans, et aucun des patients de l'étude n'avait plus de 65 ans. Deux patients souffraient d'une cardiopathie préexistante, un présentait une coronaropathie, un autre une insuffisance respiratoire chronique et deux patients présentaient une immunodépression. Une patiente présentait une grossesse en cours, une autre avait accouché le mois précédent et une était porteuse d'un stérilet, responsable de l'infection. Un seul patient a bénéficié d'une coronarographie, négative, et de la mise en place d'un ballon de CPIA. Près de 2/3 des patients ont bénéficié d'une épuration extra-rénale (EER) avant la mise en place de l'ECMO. Les scores SOFA et IGS2 médians des patients étaient respectivement de 15 [8 ; 21] et 72 [57 ; 109]. Les survies à la sortie de l'hôpital prédites par le SAVE score et le SAVE modifié étaient de 24% [18, 75] et 42% [18, 66]. Huit patients ont bénéficié d'une mesure échographique de la FEVG et six de l'ITV sous aortique avant la mise en place de l'ECMO retrouvant respectivement des médianes à 16% [12, 40] et 9 cm [9, 12]. Le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> médian des patients était de 77mmHg [51, 464]. Huit patients de la cohorte étaient anuriques dans les 24 heures précédant l'implantation de l'ECMO. La lactatémie des patients était de 10.7 mmol/L [2.9, 20.0]. Neuf patients présentaient une atteinte hépatique marquée par une chute du TP associée à soit une chute du facteur



V, soit une ascension significative des transaminases ou de la bilirubine et huit patients présentaient une thrombopénie.

## 2. Caractéristiques des infections et pathogènes

Les caractéristiques des infections dont souffraient les patients de l'étude sont présentées dans le tableau 5. La majorité des infections étaient pulmonaires (5 sur 13 soit 38.5%) et digestives (4 sur 13 soit 31%). Huit patients ont présenté une infection bactérienne documentée (61%), un patient a présenté une co-infection bactérienne et fongique (8%) et deux patients ont présentés une grippe associée à une surinfection bactérienne (16%). En revanche, deux des 13 infections sont restées sans documentation (15%). Plus d'un tiers des infections bactériennes étaient polymicrobiennes. Les germes les plus fréquemment isolés étaient le *Staphylocoque Aureus sensible à la méticilline* (4 (31%)), dont deux étaient sécréteurs de toxines, l'*Escherichia Coli* (4 (31%)), et le *Pseudomonas Aeruginosa* (3 (23%)). 47% des germes mis en évidence étaient des CGP, 53% des BGN. Plus de deux tiers des antibiothérapies probabilistes étaient adaptés aux germes isolés par la suite (69%) (tableau 2).

Tableau 4: caractéristiques démographiques des patients avant l'implantation de l'ECMO

Variables démographiques	Population totale (n=13)
Sexe masculin	4 (31)
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	23 [21, 28]
Âge (années)	39 [28, 63]
Dyslipidémie	2 (15)
Tabagisme actif	5 (38)
Diabète	1 (8)
Coronaropathie	1 (8)
Cardiopathie préexistante	2 (15)
Insuffisance respiratoire chronique	1 (8)
Éthylisme chronique	1 (8)
Immunodépression	2 (15)
Grossesse	1 (8)
Postpartum immédiat	1 (8)
Stérilet	1 (8)
Anticoagulants	2 (15.4)
Anti-agrégants plaquettaires	1 (8)
Statines	1 (8)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	2 (15.0)
Coronarographie avant ECMO	1 (8)
CPIA	1 (8)
EER avant ECMO	7 (63.6)
Scores	
Score SOFA 2	15 [8, 21]
SAVE Score	-9 [-15, 6]
Survie Prédite par le Save Score (%)	24 [18, 75]
Save Score modifié	-2 [-15, 21]
Survie prédite par le Save modifié (%)	42 [18, 66]
Score IGS 2	72 [57, 109]
Variables Hémodynamiques	
Pré-ECMO Pulse Pressure (mmHg)	35 [18, 53]
Pré-ECMO Pression diastolique (mmHg)	40 [23, 55]
Pré-ECMO Pression systolique (mmHg)	67 [57, 107]
Doses de dobutamine (µg/kg/min)	0 [0, 25]
Doses d'adrénaline (µg/kg/min)	0.5 [0.0, 10.0]
Doses de noradrénaline (µg/kg/min)	1.6 [0.4, 8.2]
Vasoactive inotropic score (µg/kg/min)	220 [59, 1800]
Index cardiaque échographique (L/min)	3.3 [1.3, 3.4]
Fraction d'éjection du ventricule gauche (%)	16 [12, 40]
ITV sous-aortique (cm)	9 [9, 12]

Variables Respiratoires	
Durée d'intubation avant ECMO (heures)	32 [5, 96]
FiO <sub>2</sub>	1.0 [0.4, 1.0]
pH	7.1 [6.8, 7.3]
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	66 [51, 232]
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	15 [6, 35]
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	47 [30, 129]
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	77 [51, 464]
Laboratoire	
Diurèse (mL/24h)	50 [0, 2100]
Patients présentant une IRA (%)	8 (61)
ScVO <sub>2</sub> (%)	75 [52, 80]
Lactate (mmol/L)	10.7 [2.9, 20.0]
Urée (mmol/l)	7.9 [6.8, 19.6]
Créatinine (µmol/L)	118 [42, 427]
Troponine (ng/mL)	22 [0, 12000]
Brain natriuretic peptide (pg/mL)	3297[104, 6490]
Temps de prothrombine (%)	44 [14, 100]
Facteur V (%)	44 [6, 150]
Bilirubine (mmol/L)	16[7, 37]
ASAT (UI/L)	230 [26, 4553]
ALAT (UI/L)	77 [6, 5166]
Hémoglobine (g/L)	96 [67, 130]
Fibrinogène (g/L)	3.5 [0.6, 7.7]
Plaquettes (G/L)	86 [34, 593]
Globules Blancs (G/L)	5.7 [0.4, 50.9]
Procalcitonine (ug/L)	15.4 [0.3, 240.0]
C réactive protéine (mg/L)	335 [224, 535]

Les données sont exprimées en effectifs (pourcentages) et médianes [extrêmes]. Les données recueillies correspondent aux valeurs les plus péjoratives dans les 24 heures précédant l'implantation de l'ECMO, en réanimation.

CPIA : contre pulsion intra aortique, EER : épuration extra-rénale, ECMO : extra-corporeal membrane oxygenation, SOFA : sequential organ failure assessment· SAVE : survival after veno-arterial ECMO, IGS2 : indice de gravité simplifié, ITV : intégrale temps vitesse FiO<sub>2</sub> : fraction inspirée en oxygène, IRA : insuffisance rénale aigue, défini selon les critères KDIGO, ScVO<sub>2</sub> : saturation veineuse centrale en oxygène.

Tableau 5: caractéristiques des infections présentées par les patients de l'étude

Types d'infections	n(%)
Infection bactérienne	8 (61)
Co-infection bactérienne et fongique	1 (8)
Grippe + surinfection bactérienne	2 (16)
Non documentée	2 (15)
Polymicrobiens	5 (38)
Pathogènes	
Staphylocoque aureus méticilline sensible	4 (31)
Toxine de Panton Valentine	1 (8)
Toxine TSST1	1 (8)
Escherichia Coli	4 (31)
Pseudomonas Aeruginosa	3 (23)
Streptocoque Béta-Hémolytique du groupe A	2 (15)
Streptococcus Pneumoniae	2 (15)
Enterobacter Aérogènes	1 (8)
Achromobacter xyloxydans	1 (8)
Aspergillus fumigatus	1 (8)
Grippe A h1n1	1 (8)
Grippe B	1 (8)
Sites	n (%)
Poumon	5 (38.5)
Digestif	4 (30.8)
Urinaire	2 (16)
Endométrite	1 (8)
Bactériémie à point de départ inconnu	1 (8)
Antibiothérapie initiale adaptée en cas de documentation	n (%)
Oui	9 (82)
Non	2 (18)

Les données sont exprimées en effectifs (pourcentages).

<sup>1</sup>TSST1: toxic shock syndrome toxin 1

### 3. Evolution sous ECMO et complications

Le tableau 6 présente les données relatives à l'ECMO. La durée d'hospitalisation avant implantation de l'ECMO était de 1 jour [0, 6]. Neuf Patients (69%) ont été implantés par une unité mobile d'assistance circulatoire (UMAC) avant leur transfert en réanimation à l'hôpital cardiologique. Trois patients ont présenté un arrêt cardiaque avant la fin de l'implantation de l'ECMO. Deux d'entre eux n'ont pas récupéré de rythme cardiaque spontané. Un échec de canulation est à déplorer chez l'un d'eux. Le second a souffert d'un ACR lié à un choc hémorragique réfractaire secondaire à une hémorragie intra-alvéolaire. Deux patients ont bénéficié secondairement d'une conversion en ECMO veino-veineuse. Trois patients ont présenté des ischémies artérielles de membre liées à une malposition de la canule de reperfusion, résolutive après mobilisation chirurgicale de celle-ci. La

lactatémie après 24 heures d'ECMO était de 9.4 mmol/l [4.1, 25.5], et la durée médiane de clairance du lactate était de 76 heures [13, 192]. Les durées de traitement par ECMO veino-artérielle, veino-veineuse et totale étaient respectivement de 5 [1, 58], 9 [2, 16] et 7 jours [0, 58]. Huit patients (61%) ont été sevrés de l'ECMO avec succès.

Tableau 6: Données relatives à l'ECMO

Données relatives à l'ECMO	n (%)
Durée d'hospitalisation avant implantation (jours)	1 [0, 6]
ACR avant ECMO (%)	3 (23)
ACR pendant ECMO (%)	2 (15)
Échec de pose d'ECMO (%)	2 (15)
ECMO en dehors de l'hôpital Louis Pradel	9 (69)
Débit effectif (L/min)	3.6 [0.5, 4.3]
Ischémie artérielle de membre	3 (23)
Lactate après 24 heures d'ECMO (mmol/l)	9.4 [4.1, 25.5]
Durée clairance lactates (heures)	76 [13, 192]
Durée d'ECMO veino-artérielle (jours)	5 [1, 58]
Conversion ECMO veino-veineuse	2 (15)
Durée d'ECMO veino-veineuse (jours)	9 [2, 16]
Durée totale d'ECMO (jours)	7 [0, 58]
Succès de sevrage	8 (61)

Les données sont exprimées en effectifs (pourcentages) et médiane [extrêmes].

Durée clairance des lactates : durée après laquelle la lactatémie artérielle devient négative (inférieur à 2mmol/l)

ACR: arrêt cardio-respiratoire,

ECMO: extra-corporal membrane oxygenation

Le tableau 7 présente l'évolution des patients sous ECMO et notamment la présence de complications liés à l'ECMO et de défaillance d'organe chez ces patients. Neuf patients (69%) ont présenté des complications liées à l'ECMO. Trois patients ont présenté des embolies artérielles, mais un seul d'entre eux a nécessité une chirurgie d'amputation. Un patient a présenté une thrombose veineuse cave inférieure résolutive sous anticoagulation curative. Deux des quatre patients ayant présenté une complication hémorragique ont nécessité une reprise chirurgicale. Un patient a présenté un accident vasculaire cérébral hémorragique qui lui a été fatal. Deux patients ont souffert d'œdème aiguë du poumon résolutif après sevrage de l'ECMO. Trois patients ont présenté des complications infectieuses : un patient a souffert de multiples abcès cérébraux à *Rasamsonia Argillacea* aboutissant à son décès, un patient a présenté une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique sans documentation bactériologique et le dernier a présenté une infection du scarpia à *Enterobacter Cloacae* ayant nécessité une reprise chirurgicale. Un patient a souffert d'une ischémie digestive, aboutissant à son décès. 77% des patients ont bénéficié d'une épuration extra-rénale au cours de leur

traitement d'assistance dont la durée médiane était de 7 jours [2, 9]. Les durées de sevrage des catécholamines et de la ventilation mécanique étaient respectivement de 9 [3, 15] et 12 jours [8, 49].

Tableau 7: Complications et défaillances d'organes présentées par les patients de l'étude

<b>Complications liées à l'ECMO</b>	<b>9 (69)</b>
Embolies artérielles	3 (23)
Thrombose veineuse cave inférieure	1 (8)
Hémorragie	4 (31)
AVC hémorragique	1 (8)
Œdème pulmonaire	2 (15)
<b>Complications infectieuses</b>	<b>3 (23)</b>
Scarpa	1 (8)
Pneumopathie	1 (8)
Abcès cérébraux	1 (8)
<b>Défaillances d'organes</b>	
Épuration extra rénale	10 (77)
Durée d'épuration extra-rénale	7 [2, 9]
ScVO <sub>2</sub> après 24 heures (%)	77 [60, 84]
FEVG après 24 heures (%)	17 [10, 60]
Score SOFA à 72 heures	15 [8, 21]
Délai de sevrage des catécholamines (jours)	9 [3, 15]
Durée de ventilation mécanique (jours)	12 [8, 49]

Les données sont exprimées en effectifs (pourcentages) et médiane [extrêmes].

#### 4. Devenir des patients de l'étude

Le tableau 8 présente le devenir des patients de l'étude. Trois des patients de l'étude ont présenté des séquelles : l'un était insuffisant respiratoire chronique, l'autre insuffisant cardiaque chronique (dyspnée NYHA = 3) et le dernier présentait des séquelles neurologiques sévères avec un score CPC à 3. Trois autres patients présentaient des séquelles neurologiques légères (score CPC = 2). La FEVG moyenne après sevrage de l'ECMO était de 57±9%. La FEVG médiane à distance était de 55% [50, 70]. Sept patients (53%) étaient en vie à J28 et 5 patients (38%) étaient vivants à la sortie de l'hôpital et encore à 12 mois. 3 patients sont décédés après sevrage de l'ECMO. Les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital étaient de 14 [0, 77] et 38 jours [1, 119]. Les causes de décès étaient la défaillance multi-viscérale (n=4), une limitation des soins devant une impasse thérapeutique (n=1), l'infection (n=1), l'ischémie digestive (n=1), et le choc hémorragique réfractaire (n=1).

Tableau 8: Devenir des patients de l'étude

Séquelles	
Insuffisance rénale chronique (%)	1 (20)
Insuffisance respiratoire chronique (%)	0
Insuffisance cardiaque chronique (NYHA>2) (%)	1 (20)
Fraction d'éjection du ventricule gauche à distance (%)	55 [50, 71]
Score Cerebral Performance Category à 1 an	
1	1(20)
2	3(60)
3	1(20)
4	0
5	0
Survie	
Survie à J28	7 (54)
Survie à 1 an	5 (39)
Survie à la sortie de l'hôpital	5 (39)
Décès	
Causes	
Défaillance multi-viscérale	4 (50)
Limitation thérapeutique	1 (12)
Infection	1(12)
Nécrose intestinale étendue	1(12)
Choc hémorragique réfractaire (HIA)	1(12)
Décès après sevrage	3 (23)
Délais médians de décès (jours)	10 [2, 62]
Durée de séjour	
En réanimation (jours)	14 [0, 77]
À l'hôpital (jours)	38 [1, 119]

Les données sont exprimées en effectifs (pourcentages) et médiane [interquartile].

<sup>1</sup>NYHA: New York Heart Association, <sup>2</sup>HIA: Hémorragie intra-alvéolaire

#### D. Discussion

Notre cohorte de 13 patients s'ajoute aux quelques études toutes rétrospectives portant sur l'assistance circulatoire veino-artérielle dans la cardiomyopathie septique. Elle constitue l'une des plus récentes à ce sujet.

Dans notre étude, 61% des patients étaient sevrés de l'ECMO avec un délai médian de sevrage de 7 jours, compatible avec les délais de récupération de la CMS décrits dans la littérature (39). De plus, les survies à J28 et à 1 an étaient de 54% et 39% respectivement, approchant la survie des patients septiques hospitalisés en réanimation (4,331). Le taux de survie était supérieur à celui prédits par le SAVE Score. La survie prédite par le Save Score modifié (42 [18, 66]), prenant en compte les valeurs de lactate artériel avant implantation (329), semble mieux prédire la survie réelle des patients de l'étude.

La survie de notre cohorte est cohérente avec la survie décrite de l'ECMO dans la littérature toutes indications confondues, et pour les indications d'origine cardiaque (254,332,333). De plus, elle rejoint la survie du choc septique en réanimation (5). Or, les patients souffrant de CMS peuvent être considérés comme le sous-groupe de patients présentant des chocs septiques les plus sévères. Ainsi ces résultats traduisent le potentiel bénéfique de l'ECMO VA dans cette indication.

La durée de clairance des lactates pourrait être un facteur pronostic comme évoqué dans l'étude de Ro et al (316). Elle était de 76 heures [13, 192] dans notre série. Nous n'avons pas effectué d'analyse comparative entre survivants et non survivants dans notre cohorte du fait de notre faible effectif.

Le devenir des patients de l'étude est acceptable même si le décès d'un patient est à déplorer dans le mois suivant sa prise en charge et de 2 patients dans l'année après leur prise en charge. On retrouve le même phénomène dans les études de Park, Cheng et Ro où le taux de sevrage est significativement plus élevé que le taux de survie à la sortie de l'hôpital, témoignant ainsi de décès précoces après sortie de réanimation (315,316,319).

Tous les patients ont bénéficié d'une canulation fémoro-fémorale périphérique. Aucun patient n'a nécessité de conversion pour une canulation centrale. Deux échecs de canulation sont à déplorer au sein de la cohorte chez des patients qui étaient déjà en ACR au moment de la canulation, avec une durée de RCP supérieur à 30 minutes au moment de l'arrivée de l'équipe d'ECMO.

Dans notre cohorte, les doses de dobutamine avant implantation de l'ECMO étaient faibles. En revanche, le support catécholaminergique utilisé en seconde intention était principalement l'adrénaline, conformément aux recommandations de la SSC de 2016. En effet, celles-ci recommandent de façon assez nébuleuse en première intention la noradrénaline, puis l'adrénaline et enfin la dobutamine en cas de dysfonction cardiaque avérée. Parmi les raisons pouvant expliquer ces doses faibles de dobutamine, on peut également citer le fait que les patients se dégradent rapidement dès l'apparition de la CMS ne laissant pas toujours le temps aux praticiens d'en réaliser le diagnostic échographique avant d'introduire un nouveau vasopresseur. De plus, en réanimation, près de 50% des patients présente une échogénicité limitée par voie transthoracique, limitant également le diagnostic de la CMS au cours du choc septique. Cependant, peut-être que l'optimisation de la prise en charge de la CMS notamment par un support inotrope par dobutamine pourrait améliorer la survie de ces patients.

Nos résultats doivent être pondérés par de nombreux biais. En effet, le caractère unicentrique et rétrospectif de cette étude constitue une limite non négligeable et confère à l'étude un faible niveau de preuve (Grade 4C). De plus, notre effectif faible secondaire à la singularité de la pathologie, a rendu impossible la réalisation d'analyse statistique comparative. La longue période d'inclusion des patients



(12 ans) constitue une nouvelle limite, du fait de la potentielle évolution des pratiques et des recommandations au cours de celle-ci. Cependant, il existe peu d'études sur le sujet dans la littérature et l'adjonction d'une nouvelle cohorte rétrospective récente ne fait que documenter un peu plus l'intérêt éventuel de l'assistance dans cette indication.

La physiopathologie de la CMS et son caractère rapidement réversible semblent être des arguments théoriques forts en faveur de l'utilisation de l'ECMO dans cette indication. Cependant, étant donné les résultats discordants quant à son efficacité dans la littérature, seul un essai clinique international randomisé multicentrique incluant un nombre de patients conséquents permettrait d'apporter une réponse suffisamment documentée et définitive sur la question. La réalisation de celui-ci chez un groupe d'adulte sélectionnés souffrant d'une dysfonction cardiaque précoce à la phase aiguë d'un choc septique réfractaire semble être possible, et beaucoup moins difficile sur les plans administratifs et éthiques que chez l'enfant. Cependant, il faudrait que celui-ci soit au moins national voir international du fait de la singularité de la pathologie.

## E. Conclusion

La survie à J28 des patients bénéficiant d'une ECMO pour choc septique semble acceptable dans cette étude, supérieure à celle prédite par le SAVE score et proche de celle prédite par le SAVE score modifié. Les délais de sevrage de l'ECMO sont compatibles avec la récupération de la cardiomyopathie septique chez les patients adultes. La performance VG chez les survivants est bonne et cohérente avec les données de la littérature.


## V. Conclusion

La CMS est une entité clinique rare. Elle correspond à la présentation la plus grave du choc septique. Ses mécanismes physiopathologiques sont de mieux en mieux compris et documentés. Il n'existe pas de définition consensuelle à son sujet, ni de critères diagnostiques. Elle survient dans les chocs septiques présentant la mortalité la plus forte, et se manifeste par un choc septique réfractaire malgré une réanimation bien conduite. Son traitement ne comporte aucune mesure spécifique par rapport au choc septique en dehors de l'utilisation de l'ECMO VA à titre de thérapie de sauvetage. Ainsi, dans les cas les plus graves, le recours à l'ECMO VA est recommandée avec un faible niveau de preuve chez le nouveau-né et l'enfant. En revanche, chez l'adulte seul les recommandations de l'ELSO

et non celle de la SSC suggère son utilisation. Il se peut que l'ECMO VA est un bénéfice dans cette indication mais la littérature à ce sujet est trop peu abondante pour émettre une recommandation. Dans les cas les plus graves, en dehors des situations où l'ECMO VA est contre-indiquée, on peut recommander son implantation la plus précoce possible, par des équipes entraînées avant transfert dans un centre de référence. Cette technique semble d'autant plus bénéfique qu'elle est précoce, et qu'il existe une dysfonction cardiaque avérée soit par échographie cardiaque, soit par des méthodes de monitoring hémodynamique invasif tel que le CAP ou les techniques basées sur l'analyse du contour de l'onde de pouls.

Des essais cliniques prospectifs randomisés multicentriques à l'échelle internationale seraient nécessaires afin d'émettre une recommandation formelle à ce sujet.

## VI. Poster et Abstract pour le congrès de la SFAR - 21/09/2019

**DU 19 AU 21 SEPT 2019** Palais des Congrès de Paris

R430 – Session CL15 – ECMO 21/09 14h Salle 251

### UTILISATION DE L'ECMO DANS LE CHOC SEPTIQUE: UNE ANALYSE RÉTROSPECTIVE SUR 12 ANS AU SEIN DES HOSPICES CIVILS DE LYON

P.L. Jacquemet<sup>1</sup>, M. Pozz<sup>2</sup>, D. Chassard<sup>1</sup>, L. Janin<sup>1</sup>, R. Schweizer<sup>1</sup>, M. Jacquet Lagreze<sup>1</sup>, J.L. Fellahi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69394 Lyon Cedex 03 - Lyon (France).  
<sup>2</sup>Service de chirurgie cardiaque, Hôpital cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69394 Lyon Cedex 03, France - Lyon (France)

**INTRODUCTION :**

- ECMO: Recommandée en pédiatrie et néonatalogie dans le choc septique réfractaire
- Pas de recommandation et peu de littérature chez l'adulte

**OBJECTIF DE L'ETUDE :**

⇒ Définir les circonstances, les caractéristiques et le devenir des patients atteints de choc septique et ayant bénéficiés d'une ECMO veino-artérielle (VA).

**MATERIEL ET METHODES :**

Etude rétrospective, observationnelle monocentrique De 2007 et 2019, aux Hospices Civils de Lyon

- **INCLUSION:** Patient > 18 ans ayant bénéficié d'une ECMO VA dans le cadre d'un choc septique.
- **RECUEIL:** données cliniques et démographiques des patients, types d'infections, germes isolés, antibiothérapie, données hémodynamiques, fonction cardiaque préalable, données biologiques et celles relatives à l'ECMO (incluant les complications). Calcul des SAVE score, score SOFA, l'IGS2, analyse de la survie des patients à 28 jours et à 1 an.

**RESULTATS :**

13 patients / âge moyen 44±13 ans (9 femmes, 69%)

- Site des infections: pulmonaires (5), digestives (4), urinaires (2) et endométriale sur dispositif intra-utérin (1)
- 9 poses d'ECMO par UMAC, pas de complication lors du transport
- 3 arrêts cardio-respiratoire (ACR), 2 ECMO posées en ACR, 2 échecs de pose.
- Complications: Neuf patients (69%) ont présentés des complications liées à l'ECMO : thrombotiques (6), hémorragiques (4), et infectieuses (2).
- Durée d'ECMO: 7 jours [Extrêmes : 0, 58].
- La FEVG moyenne après sevrage de l'ECMO était de 57±9%
- **Taux de sevrage de l'ECMO: 8 patients (61%)**
- **Survie à 28 jours: 7 patients (53%).**
- **Survie à 1 an: 5 patients (38%).**

**DISCUSSION :**

- Les survies à J28 et à la sortie de l'hôpital semblent acceptable dans cette étude, supérieure à celle prédite par le SAVE score.
- Délais de sevrage de l'ECMO compatibles avec la récupération de la cardiomyopathie septique.
- La performance ventriculaire gauche chez les survivants est bonne et cohérente avec les données de la littérature.

**R430 – PL JACQUEMET**

Figure 7: e-poster pour le congrès national de la SFAR 21/09/2019

## ABSTRACT pour le congrès national de la SFAR édition 2019

### **Utilisation de l'ECMO dans le choc septique : une analyse rétrospective sur 12 ans au sein des Hospices Civils de Lyon**

PL. JACQUEMET, M. POZZI, D. CHASSARD, L. JANIN, R. SCHWEIZER, M. JACQUET LAGREZE, JL. FELLAHI

**Position du problème et objectif de l'étude** - L'utilisation de l'ECMO dans le choc septique de l'adulte repose sur des cas cliniques et des petites séries rétrospectives. Elle est recommandée avec un niveau de preuve faible (grade 2C) dans le choc septique réfractaire en pédiatrie et néonatalogie. L'objectif de cette étude était d'analyser les patients adultes atteints de choc septique ayant bénéficié d'une ECMO veino-artérielle aux Hospices Civils de Lyon depuis 2008.

**Matériel et méthodes** - Tous les patients ayant bénéficié d'une ECMO veino-artérielle dans le cadre d'un choc septique entre 2007 et 2019 ont été inclus rétrospectivement. Les données cliniques et démographiques des patients, les types d'infections, les germes isolés, l'antibiothérapie, les données hémodynamiques, la fonction cardiaque préalable, les données biologiques et celles relatives à l'ECMO (incluant les complications) ont été recueillis de manière exhaustive. Le SAVE score, le score SOFA et l'IGS2 ont été calculés et la survie des patients à 28 jours et à 12 mois systématiquement analysés. Les résultats sont exprimés en médiane [extrêmes] ou moyenne  $\pm$  déviation standard.

**Résultats & Discussion** - Treize patients d'âge moyen  $44 \pm 13$  ans (9 femmes, 69%) ont été inclus dans l'étude. Deux patients souffraient d'une cardiopathie préexistante. Les infections étaient pulmonaires (5), digestives (4), urinaires (2) et endométriale sur dispositif intra-utérin (1). Un patient a présenté une bactériémie à point de départ indéterminé. Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient le *Staphylococcus Aureus*, le *Pseudomonas Aeruginosa*, le *Streptococcus Pneumoniae* et le *Streptococcus beta hémolyticus* du groupe A. Les scores IGS2 et SOFA étaient respectivement de 72 [68 ; 78] et 15 [13 ; 20]. Les SAVE score et SAVE modifié étaient respectivement de -9 [-11 ; -4] et -2 [-11 ; 4] prédisant une survie à la sortie de l'hôpital de 31 et 42%. Tous les patients ont bénéficié d'une ECMO périphérique veino-artérielle fémoro-fémorale. Neuf ont été posés par une unité mobile d'assistance circulatoire (UMAC), sans complication lors du transport. Deux patients étaient en arrêt cardiaque lors de la mise en place de l'ECMO et n'ont pas récupéré de rythme cardiaque spontané à la fin de la procédure. Un échec de canulations est à déplorer chez ces deux patients. Deux patients ont bénéficié secondairement d'une conversion en ECMO veino-veineuse. La durée de traitement par ECMO était de 7 jours [0, 58]. La FEVG moyenne après sevrage de l'ECMO était de  $57 \pm 9\%$ . Neuf patients (69%) ont présenté des complications liées à l'ECMO : complications thrombotiques (6), hémorragiques (4), et infectieuses (2). Huit patients (61%) ont été sevrés de l'ECMO avec succès. Sept patients (53%) étaient en vie à J28 et 5 patients (38%) étaient vivants à la sortie de l'hôpital et encore à 12 mois.

**Conclusions** - La survie à J28 des patients bénéficiant d'une ECMO pour choc septique semble acceptable dans cette étude, supérieure à celle prédite par le SAVE score. Les délais de sevrage de l'ECMO sont compatibles avec la récupération de la cardiomyopathie septique chez les patients adultes. La performance ventriculaire gauche chez les survivants est bonne et cohérente avec les données de la littérature.

## VII. Bibliographie

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801.
2. Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726–34.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):486–552.
4. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014 May;2(5):380–6.
5. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb 1;193(3):259–72.
6. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*. 2018 Jan;34(1):43–61.
7. Weisel RD, Vito L, Dennis RC, Valeri CR, Hechtman HB. Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg*. 1977 Apr 1;133(4):512–21.
8. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984 Apr;100(4):483–90.
9. Miller RD, editor. *Miller's anesthesia*. Eighth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. 2 p.
10. Samii K, Fourcade O, Geeraerts T, Minville V. *Traité d'anesthésie et de réanimation*. Paris: Médecine Sciences; 2014.
11. Wang P. Adrenomedullin in sepsis and septic shock. *Shock Augusta Ga*. 1998 Nov;10(5):383–4.
12. Lundberg OH, Bergenzaun L, Rydén J, Rosenqvist M, Melander O, Chew MS. Adrenomedullin and endothelin-1 are associated with myocardial injury and death in septic shock patients. *Crit Care*. 2016;20(1):178.
13. Mebazaa A, Geven C, Hollinger A, Wittebole X, Chousterman BG, Blet A, et al. Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational multinational Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock-1 (AdrenOSS-1) study. *Crit Care*. 2018;22(1):354.
14. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):840–51.
15. Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Care Clin*. 2000 Apr;16(2):251–87.

16. BURTON A, WAISBREN. BACTEREMIA DUE TO GRAM-NEGATIVE BACILLI OTHER THAN THE SALMONELLA A Clinical and Therapeutic Study. *Ann Surg.* 1904;40(5):613.
17. MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, Duff JH. Patterns of septic shock in man--a detailed study of 56 patients. *Ann Surg.* 1967 Oct;166(4):543-62.
18. Rackow EC, Kaufman BS, Falk JL, Astiz ME, Weil MH. Hemodynamic response to fluid repletion in patients with septic shock: evidence for early depression of cardiac performance. *Circ Shock.* 1987;22(1):11-22.
19. Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK, MacVittie TJ, Conklin JJ, Parrillo JE. Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *J Clin Invest.* 1986;78(1):259-270.
20. Raper R, Sibbald WJ, Driedger AA, Gerow K. Relative myocardial depression in normotensive sepsis. *J Crit Care.* 1989 Mar 1;4(1):9-18.
21. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, Shelhamer JH, Parrillo JE. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest.* 1988 May;93(5):903-10.
22. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest.* 1985 Oct;76(4):1539-53.
23. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubières Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest.* 1999 Nov;116(5):1354-9.
24. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 1990 Oct;18(10):1055-60.
25. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, Berman DS, Maddahi J, Swan HJ, et al. Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J.* 1985 Aug;110(2):402-9.
26. Jafri SM, Lavine S, Field BE, Bahoroziyan MT, Carlson RW. Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med.* 1990 Jul;18(7):709-14.
27. Monsalve F, Rucabado L, Salvador A, Bonastre J, Cuñat J, Ruano M. Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. *Crit Care Med.* 1984 Dec;12(12):1021-3.
28. Hoffman MJ, Greenfield LJ, Sugerman HJ, Tatum JL. Unsuspected right ventricular dysfunction in shock and sepsis. *Ann Surg.* 1983 Sep;198(3):307-19.
29. Kimchi A, Gray Ellrodt A, Berman DS, Riedinger MS, Swan HJC, Murata GH. Right ventricular performance in septic shock: A combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol.* 1984 Nov 1;4(5):945-51.
30. Dhainaut JF, Lanore JJ, de Gournay JM, Huyghebaert MF, Brunet F, Villemant D, et al. Right ventricular dysfunction in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 1988;14 Suppl 2:488-91.

31. Redl G, Germann P, Plattner H, Hammerle A. Right ventricular function in early septic shock states. *Intensive Care Med.* 1993;19(1):3–7.
32. Mitsuo T, Shimazaki S, Matsuda H. Right ventricular dysfunction in septic patients. *Crit Care Med.* 1992 May;20(5):630–4.
33. Chan CM, Klinger JR. The right ventricle in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008 Dec;29(4):661–76, ix.
34. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right Ventricular Dysfunction and Dilatation, Similar to Left Ventricular Changes, Characterize the Cardiac Depression of Septic Shock in Humans. *Chest.* 1990 Jan 1;97(1):126–31.
35. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R96.
36. Zaky A, Deem S, Bendjelid K, Treggiari MM. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge. *Shock Augusta Ga.* 2014 Jan;41(1):12–24.
37. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby J-J. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(3):766–774.
38. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care Lond Engl.* 2002 Dec;6(6):500–8.
39. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care.* 2011 Apr 13;1(1):6.
40. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care.* 2014 Aug;29(4):500–11.
41. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care.* 2015;3:48.
42. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, et al. Septic Cardiomyopathy. *Crit Care Med.* 2018 Apr;46(4):625–34.
43. Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, et al. The Septic Heart. *Chest [Internet].* 2018 Aug [cited 2019 Jan 8]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369218322840>
44. Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, Sherwin RL, Reynolds CA, Abidov A, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care Lond Engl.* 2018 May 4;22(1):112.
45. Kanji HD, McCallum J, Sirounis D, MacRedmond R, Moss R, Boyd JH. Limited echocardiography-guided therapy in subacute shock is associated with change in management and improved outcomes. *J Crit Care.* 2014;29(5):700–705.
46. Hamzaoui O, Georger J-F, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care.* 2010;14(4):R142.

47. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y. Ejection fraction revisited. *Anesthesiology*. 1991 Jan;74(1):172–83.
48. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock: *Crit Care Med*. 2008 Jun;36(6):1701–6.
49. Hinshaw LB, Archer LT, Spitzer JJ, Black MR, Peyton MD, Greenfield LJ. Effects of coronary hypotension and endotoxin on myocardial performance. *Am J Physiol-Leg Content*. 1974;227(5):1051–1057.
50. Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *Jama*. 1992;267(11):1503–1510.
51. Elkins RC, McCurdy JR, Brown PP, Greenfield LJ. Effects of coronary perfusion pressure on myocardial performance during endotoxin shock. *Surg Gynecol Obstet*. 1973 Dec;137(6):991–6.
52. Peyton MD, Hinshaw LB, Greenfield LJ, Elkins RC. The effects of coronary vasodilatation on cardiac performance during endotoxin shock. *Surg Gynecol Obstet*. 1976 Oct;143(4):533–8.
53. Hess ML, Soulsby ME, Davis JA, Briggs FN. The influence of venous return on cardiac mechanical and sarcoplasmic reticulum function during endotoxemia. *Circ Shock*. 1977;4(2):143–52.
54. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*. 1986 Apr;73(4):637–44.
55. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Mar 1;187(5):509–17.
56. Levy RJ, Piel DA, Acton PD, Zhou R, Ferrari VA, Karp JS, et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med*. 2005 Dec;33(12):2752–6.
57. Siddiqui Y, Crouser ED, Raman SV. Nonischemic Myocardial Changes Detected by Cardiac Magnetic Resonance in Critical Care Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):1037–9.
58. Drazenovic R, Samsel RW, Wylam ME, Doerschuk CM, Schumacker PT. Regulation of perfused capillary density in canine intestinal mucosa during endotoxemia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1992 Jan;72(1):259–65.
59. Cryer HM, Garrison RN, Kaebnick HW, Harris PD, Flint LM. Skeletal microcirculatory responses to hyperdynamic *Escherichia coli* sepsis in unanesthetized rats. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 1987 Jan;122(1):86–92.
60. Tugtekin IF, Radermacher P, Theisen M, Matejovic M, Stehr A, Ploner F, et al. Increased ileal-mucosal-arterial PCO<sub>2</sub> gap is associated with impaired villus microcirculation in endotoxic pigs. *Intensive Care Med*. 2001 Apr;27(4):757–66.
61. Lam C, Tymk K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest*. 1994 Nov;94(5):2077–83.
62. Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ. Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res*. 1996 Feb 15;61(1):190–6.



63. Madorin WS, Martin CM, Sibbald WJ. Dopexamine attenuates flow motion in ileal mucosal arterioles in normotensive sepsis. *Crit Care Med*. 1999 Feb;27(2):394–400.
64. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):98–104.
65. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med*. 2007 Jan;49(1):88–98, 98.e1-2.
66. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013 Mar;41(3):791–9.
67. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011 May;37(5):801–7.
68. Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Sep;32(9):1825–31.
69. Hinshaw LB. Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med*. 1996 Jun;24(6):1072–8.
70. Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, Wesley RA, Reilly JM, Parrillo JE. Endotoxemia in human septic shock. *Chest*. 1991 Jan;99(1):169–75.
71. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, et al. The Cardiovascular Response of Normal Humans to the Administration of Endotoxin. *N Engl J Med*. 1989 Aug 3;321(5):280–7.
72. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1993 May 20;328(20):1471–7.
73. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care*. 2016;4(1):22.
74. Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(5):392–397.
75. Kumar A, Kumar A, Paladugu B, Mensing J, Parrillo JE. Transforming growth factor-beta1 blocks in vitro cardiac myocyte depression induced by tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and human septic shock serum. *Crit Care Med*. 2007 Feb;35(2):358–64.
76. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med*. 1996 Mar 1;183(3):949–58.
77. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, Eichacker PQ, Hoffman WD, Kuo GC, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med*. 1989 Mar 1;169(3):823–32.

78. Vincent JL, Bakker J, Marécaux G, Schandene L, Kahn RJ, Dupont E. Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients. Results of a pilot study. *Chest*. 1992 Mar;101(3):810–5.
79. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*. 2007 Jan;81(1):1–5.
80. Alhamdi Y, Abrams ST, Cheng Z, Jing S, Su D, Liu Z, et al. Circulating Histones Are Major Mediators of Cardiac Injury in Patients With Sepsis. *Crit Care Med*. 2015 Oct;43(10):2094–103.
81. Zhang C, Mo M, Ding W, Liu W, Yan D, Deng J, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) impaired cardiac excitation-contraction coupling by enhancing the sarcoplasmic reticulum (SR) Ca(2+) leak through TLR4-ROS signaling in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2014 Sep;74:260–73.
82. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783–801.
83. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805–820.
84. Martin L, Schmitz S, De Santis R, Doemming S, Haase H, Hoeger J, et al. Peptide 19-2.5 inhibits heparan sulfate-triggered inflammation in murine cardiomyocytes stimulated with human sepsis serum. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127584.
85. Martin L, Peters C, Schmitz S, Moellmann J, Martincuks A, Heussen N, et al. Soluble Heparan Sulfate in Serum of Septic Shock Patients Induces Mitochondrial Dysfunction in Murine Cardiomyocytes. *Shock* Augusta Ga. 2015 Dec;44(6):569–77.
86. Suliman HB, Carraway MS, Piantadosi CA. Postlipopolysaccharide oxidative damage of mitochondrial DNA. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):570–9.
87. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):66–72.
88. Watts JA, Kline JA, Thornton LR, Grattan RM, Brar SS. Metabolic dysfunction and depletion of mitochondria in hearts of septic rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2004 Jan;36(1):141–50.
89. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jul 20;360(9328):219–23.
90. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*. 1992 Jul 17;257(5068):387–9.
91. Xu C, Yi C, Wang H, Bruce IC, Xia Q. Mitochondrial nitric oxide synthase participates in septic shock myocardial depression by nitric oxide overproduction and mitochondrial permeability transition pore opening. *Shock* Augusta Ga. 2012 Jan;37(1):110–5.
92. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med*. 2007;35(6):1599–1608.

93. Barth E, Radermacher P, Thiernemann C, Weber S, Georgieff M, Albuszies G. Role of inducible nitric oxide synthase in the reduced responsiveness of the myocardium to catecholamines in a hyperdynamic, murine model of septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):307–13.
94. Hobai IA, Edgecomb J, LaBarge K, Colucci WS. Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy. *Shock Augusta Ga*. 2015 Jan;43(1):3–15.
95. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic Relevance of Measuring the Plasma Levels of Cardiac Natriuretic Peptide Hormones in Humans. *Horm Metab Res*. 1999 Sep;31(9):487–98.
96. Charpentier J, Luyt C-E, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):660–5.
97. Post F, Weilemann LS, Messow C-M, Sinning C, Münzel T. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med*. 2008 Nov;36(11):3030–7.
98. Chua G, Kang-Hoe L. Marked elevations in N-terminal brain natriuretic peptide levels in septic shock. *Crit Care Lond Engl*. 2004 Aug;8(4):R248-250.
99. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, et al. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2007 Apr;35(4):1019–26.
100. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):527–34.
101. Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, FINNSEPSIS Study Group. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2007 May;35(5):1277–83.
102. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Carrer S, Caricato A, Fassini P, et al. Sequential N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin Measurements During Albumin Replacement in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock. *Crit Care Med*. 2016 Apr;44(4):707–16.
103. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest*. 2006 May;129(5):1349–66.
104. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim J-H, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0263.
105. Eggers KM, Lindahl B. Application of cardiac troponin in cardiovascular diseases other than acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2017;63(1):223–235.
106. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyn E, et al. Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0903515>. 2009 [cited 2019 Jun 22]. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0903515?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0903515?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)

107. Fernandes CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 1999 Oct;25(10):1165–8.
108. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol.* 2004 May;95(1):13–7.
109. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem.* 2000 May;46(5):650–7.
110. Røsjø H, Varpula M, Hagve T-A, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med.* 2011 Jan;37(1):77–85.
111. Zaky A, Gill EA, Paul CP, Bendjelid K, Treggiari MM. Characteristics of sepsis-induced cardiac dysfunction using speckle-tracking echocardiography: a feasibility study. *Anaesth Intensive Care.* 2016 Jan;44(1):65–76.
112. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, Yuasa T, Gillespie S, Herasevich V, et al. Clinical Spectrum, Frequency, and Significance of Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock. *Mayo Clin Proc.* 2012 Jul;87(7):620–8.
113. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):895–903.
114. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby J-J. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med.* 2009 Feb;37(2):441–7.
115. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Evaluation of left ventricular systolic function revisited in septic shock. *Crit Care Lond Engl.* 2013 Jul 4;17(4):164.
116. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *Am Heart J.* 1993 Jun;125(6):1659–66.
117. Elzinga G, Westerhof N. Matching between ventricle and arterial load. An evolutionary process. *Circ Res.* 1991 Jun;68(6):1495–500.
118. Binkley PF, Van Fossen DB, Nunziata E, Unverferth DV, Leier CV. Influence of positive inotropic therapy on pulsatile hydraulic load and ventricular-vascular coupling in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Apr;15(5):1127–35.
119. Kass DA, Kelly RP. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Ann Biomed Eng.* 1992;20(1):41–62.
120. Guarracino F, Ferro B, Morelli A, Bertini P, Baldassarri R, Pinsky MR. Ventriculoarterial decoupling in human septic shock. *Crit Care Lond Engl.* 2014 Apr 24;18(2):R80.
121. Sevilla Berrios RA, O'Horo JC, Velagapudi V, Pulido JN. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2014 Aug;29(4):495–9.

122. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function-- a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995 Dec;26(6):357–66.
123. Nizamuddin J, Mahmood F, Tung A, Mueller A, Brown SM, Shaefi S, et al. Interval Changes in Myocardial Performance Index Predict Outcome in Severe Sepsis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Jun;31(3):957–64.
124. Li YD, Wang YP, Li ZQ, Zhou X. [Prognostic value of right ventricular Tei index and cardiac markers in sepsis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017 Nov 21;97(43):3396–400.
125. Yu C-M, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 15;49(19):1903–14.
126. Aissaoui N, Guerot E, Combes A, Delouche A, Chastre J, Leprince P, et al. Two-dimensional strain rate and Doppler tissue myocardial velocities: analysis by echocardiography of hemodynamic and functional changes of the failed left ventricle during different degrees of extracorporeal life support. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2012 Jun;25(6):632–40.
127. Weng L, Liu Y, Du B, Zhou J, Guo X, Peng J, et al. The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock. *Crit Care*. 2012 May 3;16(3):R71.
128. Boissier F, Razazi K, Seemann A, Bedet A, Thille AW, de Prost N, et al. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Med*. 2017 May 1;43(5):633–42.
129. Weng L, Liu Y, Zhou J, Guo X, Peng J, Hu X, et al. Left ventricular systolic function and systolic asynchrony in patients with septic shock and normal left ventricular ejection fraction. *Shock Augusta Ga*. 2013 Sep;40(3):175–81.
130. Abdel-Hady HE, Matter MK, El-Arman MM. Myocardial dysfunction in neonatal sepsis: a tissue Doppler imaging study. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2012 May;13(3):318–23.
131. Chang W-T, Lee W-H, Lee W-T, Chen P-S, Su Y-R, Liu P-Y, et al. Left ventricular global longitudinal strain is independently associated with mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med*. 2015 Oct 1;41(10):1791–9.
132. Zhang H-M, Wang X-T, Zhang L-N, He W, Zhang Q, Liu D-W. Left Ventricular Longitudinal Systolic Function in Septic Shock Patients with Normal Ejection Fraction: A Case-control Study. *Chin Med J (Engl)*. 2017 May 20;130(10):1169–74.
133. El-Zayat RS, Shalaby AG. Mitral Annular Plane Systolic Excursion as a Predictor of Mortality in Children With Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2018;19(9):e486–94.
134. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016 Apr 14;37(15):1196–207.
135. Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, et al. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular

- ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015 May;28(5):587–96.
136. Palmieri V, Innocenti F, Guzzo A, Guerrini E, Vignaroli D, Pini R. Left Ventricular Systolic Longitudinal Function as Predictor of Outcome in Patients With Sepsis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Nov;8(11):e003865; discussion e003865.
137. Innocenti F, Palmieri V, Guzzo A, Stefanone VT, Donnini C, Pini R. SOFA score and left ventricular systolic function as predictors of short-term outcome in patients with sepsis. *Intern Emerg Med*. 2018 Jan 1;13(1):51–8.
138. Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, et al. Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Crit Care Lond Engl*. 2014 Jul 11;18(4):R149.
139. Lanspa MJ, Pittman JE, Hirshberg EL, Wilson EL, Olsen T, Brown SM, et al. Association of left ventricular longitudinal strain with central venous oxygen saturation and serum lactate in patients with early severe sepsis and septic shock. *Crit Care Lond Engl*. 2015 Aug 31;19:304.
140. Dalla K, Hallman C, Bech-Hanssen O, Haney M, Ricksten S-E. Strain echocardiography identifies impaired longitudinal systolic function in patients with septic shock and preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015 Jul 2;13:30.
141. De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock - a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. *Crit Care Lond Engl*. 2015 Mar 26;19:122.
142. Ehrman RR, Moore SC, Favot MJ, Akers KG, Gallien JZ, Welch RD, et al. Scientific Letter to the Editor: Need for a Definitive Study of Global Longitudinal Strain for Prognostication in Septic Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2019 Apr;32(4):549–552.e3.
143. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Tritapepe L, Lorini FL, Arcadipane A, et al. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care [Internet]*. 2018 Aug 4;22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6091069/>
144. Vallabhajosyula S, Rayes HA, Sakhuja A, Murad MH, Geske JB, Jentzer JC. Global Longitudinal Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography as a Mortality Predictor in Sepsis: A Systematic Review. *J Intensive Care Med*. 2019 Feb;34(2):87–93.
145. Velagapudi VM, Tighe DA. Letter on “Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis.” *Crit Care*. 2019 Feb 8;23(1):38.
146. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med*. 1997 May;23(5):553–60.
147. Munt B, Jue J, Gin K, Fenwick J, Tweeddale M. Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1829–33.
148. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by

- Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr 1;29(4):277–314.
149. Lanspa MJ, Olsen TD, Wilson EL, Leguyader ML, Hirshberg EL, Anderson JL, et al. A simplified definition of diastolic function in sepsis, compared against standard definitions. *J Intensive Care*. 2019 Feb 20;7(1):14.
  150. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, Landesberg G, Vieillard-Baron A, Cecconi M, et al. Tissue Doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017 Oct 1;119(4):583–94.
  151. Rolando G, Espinoza EDV, Avid E, Welsh S, Pozo JD, Vazquez AR, et al. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015 Dec;27(4):333–9.
  152. Vallabhajosyula S, Kumar M, Pandompatam G, Sakhuja A, Kashyap R, Kashani K, et al. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care*. 2017 Sep 7;7(1):94.
  153. Harjola V-P, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):226–241.
  154. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685–713; quiz 786–8.
  155. Gajanana D, Seetha Rammohan H, Alli O, Romero-Corral A, Purushottam B, Ponamgi S, et al. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion and Its Association with Mortality in Critically Ill Patients. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2015 Aug;32(8):1222–7.
  156. Ng PY, Sin WC, Ng AK-Y, Chan WM. Speckle tracking echocardiography in patients with septic shock: a case control study (SPECKSS). *Crit Care*. 2016;20(1):145.
  157. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925–928.
  158. DiLorenzo MP, Bhatt SM, Mercer-Rosa L. How best to assess right ventricular function by echocardiography. *Cardiol Young*. 2015 Dec;25(8):1473–81.
  159. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J-Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–271.
  160. Maskatia SA, Morris SA, Spinner JA, Krishnamurthy R, Altman CA. Echocardiographic Parameters of Right Ventricular Diastolic Function in Repaired Tetralogy of Fallot Are

- Associated with Important Findings on Magnetic Resonance Imaging. *Congenit Heart Dis.* 2015 Jun;10(3):E113-122.
161. D'Andrea A, Vriz O, Carbone A, Ferrara F, Di Maio M, Cocchia R, et al. The impact of age and gender on right ventricular diastolic function among healthy adults. *J Cardiol.* 2017 Oct 1;70(4):387–95.
  162. Axell RG, Hoole SP, Hampton-Till J, White PA. RV diastolic dysfunction: time to re-evaluate its importance in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2015 May 1;20(3):363–73.
  163. Melo J, Peters JI. Low systemic vascular resistance: differential diagnosis and outcome. *Crit Care.* 1999;3(3):71–7.
  164. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Dec 1;168(11):1270–6.
  165. Groeneveld AB, Nauta JJ, Thijs LG. Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome. *Intensive Care Med.* 1988;14(2):141–7.
  166. Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R, et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol.* 2011 Aug 1;100(8):661–8.
  167. Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, Bagger S, Gerhardt F, Mundt S, et al. Severity of cardiac impairment in the early stage of community-acquired sepsis determines worse prognosis. *Clin Res Cardiol.* 2013 Oct 1;102(10):735–44.
  168. Oren-Grinberg A. The PiCCO Monitor. *Int Anesthesiol Clin.* 2010;48(1):57–85.
  169. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1999 Aug;25(8):843–6.
  170. Friedman Z, Berkenstadt H, Margalit N, Sega E, Perel A. Cardiac output assessed by arterial thermodilution during exsanguination and fluid resuscitation: experimental validation against a reference technique. *Eur J Anaesthesiol.* 2002 May;19(5):337–40.
  171. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med.* 1999 Nov;27(11):2407–12.
  172. Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth.* 2002 Mar;88(3):350–6.
  173. Sakka SG, Reuter DA, Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput.* 2012 Oct 1;26(5):347–53.
  174. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care.* 1999 Jun 1;14(2):78–83.



175. Bindels AJ, van der Hoeven JG, Graafland AD, de Koning J, Meinders AE. Relationships between volume and pressure measurements and stroke volume in critically ill patients. *Crit Care*. 2000 May 15;4(3):193.
176. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rödíg G. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: Single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001 Oct 1;15(5):584–8.
177. Brock H, Gabriel C, Bibl D, Necek S. Monitoring intravascular volumes for postoperative volume therapy. *Eur J Anaesthesiol*. 2002 Apr;19(4):288–94.
178. Goedje O, Seebauer T, Peyerl M, Pfeiffer UJ, Reichart B. Hemodynamic Monitoring by Double-Indicator Dilution Technique in Patients After Orthotopic Heart Transplantation. *Chest*. 2000 Sep 1;118(3):775–81.
179. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul J-L. Global End-Diastolic Volume as an Indicator of Cardiac Preload in Patients With Septic Shock\*. *Chest*. 2003 Nov 1;124(5):1900–8.
180. Monnet X, Marik PE, Teboul J-L. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016 Nov 17;6(1):111.
181. Combes A, Berneau J-B, Luyt C-E, Trouillet J-L. Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*. 2004 Jul 1;30(7):1377–83.
182. Jabot J, Monnet X, Bouchra L, Chemla D, Richard C, Teboul J-L. Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function. *Crit Care Med*. 2009 Nov 1;37(11):2913–8.
183. Meybohm P, Gruenewald M, Renner J, Maracke M, Rossee S, Höcker J, et al. Assessment of left ventricular systolic function during acute myocardial ischemia: a comparison of transpulmonary thermodilution and transesophageal echocardiography. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Feb;77(2):132–41.
184. Trepte CJC, Eichhorn V, Haas SA, Richter HP, Goepfert MS, Kubitz JC, et al. Thermodilution-derived indices for assessment of left and right ventricular cardiac function in normal and impaired cardiac function. *Crit Care Med*. 2011 Sep;39(9):2106–12.
185. Perny J, Kimmoun A, Perez P, Levy B. Evaluation of Cardiac Function Index as Measured by Transpulmonary Thermodilution as an Indicator of Left Ventricular Ejection Fraction in Cardiogenic Shock. *BioMed Res Int [Internet]*. 2014;2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4071812/>
186. Aguilar G, Belda FJ, Ferrando C, Jover JL. Assessing the left ventricular systolic function at the bedside: the role of transpulmonary thermodilution-derived indices. *Anesthesiol Res Pract*. 2011;2011:927421.
187. Monnet X, Teboul J-L. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care*. 2017 Jun 19;21(1):147.
188. Nakwan N, Chichareon P, Khwannimit B. A comparison of ventricular systolic function indices provided by VolumeView/EV1000™ and left ventricular ejection fraction by echocardiography among septic shock patients. *J Clin Monit Comput*. 2019 Apr;33(2):233–9.

189. Vignon P, Begot E, Mari A, Silva S, Chimot L, Delour P, et al. Hemodynamic Assessment of Patients With Septic Shock Using Transpulmonary Thermodilution and Critical Care Echocardiography: A Comparative Study. *Chest*. 2018;153(1):55–64.
190. Beurton A, Teboul J-L, Monnet X. Transpulmonary thermodilution techniques in the haemodynamically unstable patient. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Jun;25(3):273–9.
191. Gidwani UK, Goel S. The pulmonary artery catheter in 2015. *Cardiol Rev*. 2016;24(1):1–13.
192. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the Heart in Man with Use of a Flow-Directed Balloon-Tipped Catheter. *N Engl J Med*. 1970 Aug 27;283(9):447–51.
193. De Backer D, Vincent J-L. The pulmonary artery catheter: is it still alive? *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(3):204–8.
194. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*. 1996 Sep 18;276(11):889–97.
195. Youssef N, Whitlock RP. The Routine Use of the Pulmonary Artery Catheter Should Be Abandoned. *Can J Cardiol*. 2017 Jan 1;33(1):135–41.
196. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2005 Aug 6;366(9484):472–7.
197. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006 May 25;354(21):2213–24.
198. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005 Oct 5;294(13):1625–33.
199. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003 Jan 2;348(1):5–14.
200. Friese RS, Shafi S, Gentilello LM. Pulmonary artery catheter use is associated with reduced mortality in severely injured patients: a National Trauma Data Bank analysis of 53,312 patients. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1597–601.
201. Sato R, Kuriyama A, Takada T, Nasu M, Luthe SK. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Sep 30;95(39). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5265970/>
202. Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL. sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(3).
203. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.

204. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580–637.
205. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16;371(16):1496–506.
206. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1301–11.
207. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1683–93.
208. Yu H, Chi D, Wang S, Liu B. Effect of early goal-directed therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2016;6(3):e008330.
209. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(3):R74.
210. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28;358(9):877–87.
211. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RML, Santhakumaran S, et al. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med*. 2016 Oct 27;375(17):1638–48.
212. Morelli A, De Castro S, Teboul J-L, Singer M, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med*. 2005 May;31(5):638–44.
213. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 3;(12):CD002243.
214. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst ICC, Keus F. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1220–34.
215. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994 Jun 16;330(24):1717–22.
216. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995 Oct 19;333(16):1025–32.
217. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013 Oct 23;310(16):1683.

218. Liu H, Ding XF, Zhang SG, Wang HX, Luo YG, Duan XG, et al. [Effect of esmolol in septic shock patients with tachycardia: a randomized clinical trial]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019 May 7;99(17):1317–22.
219. Levi M. Recombinant soluble thrombomodulin: coagulation takes another chance to reduce sepsis mortality. *J Thromb Haemost JTH*. 2015 Apr;13(4):505–7.
220. Yoshihiro S, Sakuraya M, Hayakawa M, Ono K, Hirata A, Takaba A, et al. Recombinant Human-Soluble Thrombomodulin Contributes to Reduced Mortality in Sepsis Patients With Severe Respiratory Failure: A Retrospective Observational Study Using a Multicenter Dataset. *Shock Augusta Ga*. 2019 Feb;51(2):174–9.
221. Wilson RL, Selvaraju V, Lakshmanan R, Thirunavukkarasu M, Campbell J, McFadden DW, et al. Thioredoxin-1 attenuates sepsis-induced cardiomyopathy after cecal ligation and puncture in mice. *J Surg Res*. 2017;220:68–78.
222. Yuan Y, Zhou H, Wu Q-Q, Li F-F, Bian Z-Y, Deng W, et al. Puerarin attenuates the inflammatory response and apoptosis in LPS-stimulated cardiomyocytes. *Exp Ther Med*. 2016 Feb;11(2):415–20.
223. Zhang N, Feng H, Liao H-H, Chen S, Yang Z, Deng W, et al. Myricetin attenuated LPS induced cardiac injury in vivo and in vitro. *Phytother Res PTR*. 2018 Mar;32(3):459–70.
224. Kukongviriyapan U, Sompamit K, Pannangpetch P, Kukongviriyapan V, Donpunha W. Preventive and therapeutic effects of quercetin on lipopolysaccharide-induced oxidative stress and vascular dysfunction in mice. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012 Oct;90(10):1345–53.
225. El-Awady MS, Nader MA, Sharawy MH. The inhibition of inducible nitric oxide synthase and oxidative stress by agmatine attenuates vascular dysfunction in rat acute endotoxemic model. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017 Oct;55:74–80.
226. Flecher E, Seguin P, Verhoye J-P. *ECLS et ECMO guide pratique*. Paris; Berlin; Heidelberg: Springer; 2010.
227. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954 Mar;37(3):171–85; passim.
228. 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*. 1972 Mar 23;286(12):629–34.
229. Shanley CJ, Hirschl RB, Schumacher RE, Overbeck MC, Delosh TN, Chapman RA, et al. Extracorporeal life support for neonatal respiratory failure. A 20-year experience. *Ann Surg*. 1994 Sep;220(3):269–80; discussion 281–282.
230. 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*. 1979 Nov 16;242(20):2193–6.
231. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Feb 1;149(2):295–305.

232. Gattinoni L, Kolobow T, Damia G, Agostoni A, Pesenti A. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R): a new form of respiratory assistance. *Int J Artif Organs*. 1979 Jul;2(4):183–5.
233. 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*. 1989 Dec;84(6):957–63.
234. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):595–605; discussion 605-607.
235. Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg*. 1997 Oct;226(4):544–64; discussion 565-566.
236. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1351–63.
237. 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*. 2013 Feb 13;17(1):R30.
238. Schmidt M, Hodgson C, Combes A. Extracorporeal gas exchange for acute respiratory failure in adult patients: a systematic review. *Crit Care Lond Engl*. 2015 Mar 16;19:99.
239. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A(H1N1)–induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 1;187(3):276–85.
240. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011 Oct 19;306(15):1659–68.
241. 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*. 2009 Nov 4;302(17):1888–95.
242. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965–75.
243. Mulder MMG, Fawzy I, Lancé MD. ECMO and anticoagulation: a comprehensive review. *Neth J Crit Care*. 2018;26(1):6–13.
244. Raffini L. Anticoagulation with VADs and ECMO: walking the tightrope. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 08;2017(1):674–80.
245. Prime BEC. ELSO Anticoagulation Guideline. *Ann Arbor MI Extracorporeal Life Support Organ*. 2014;

246. King CS, Roy A, Ryan L, Singh R. Cardiac Support: Emphasis on Venoarterial ECMO. *Crit Care Clin.* 2017 Oct 1;33(4):777–94.
247. Makdisi GA, Wang I-W. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis.* 2015;7(7):NaN-NaN.
248. Guenther SPW, Buchholz S, Born F, Brunner S, Schramm R, Hoechter DJ, et al. Remote ECLS-Implantation and Transport for Retrieval of Cardiogenic Shock Patients. *Air Med J.* 2017 Dec;36(6):320–6.
249. Javidfar J, Brodie D, Takayama H, Mongero L, Zwischenberger J, Sonett J, et al. Safe transport of critically ill adult patients on extracorporeal membrane oxygenation support to a regional extracorporeal membrane oxygenation center. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2011 Oct;57(5):421–5.
250. Lebreton G, Sanchez B, Hennequin J-L, Resière D, Hommel D, Léonard C, et al. The French airbridge for circulatory support in the Carribean. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 Sep;15(3):420–5.
251. Biscotti M, Agerstrand C, Abrams D, Ginsburg M, Sonett J, Mongero L, et al. One Hundred Transports on Extracorporeal Support to an Extracorporeal Membrane Oxygenation Center. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jul;100(1):34–9; discussion 39-40.
252. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
253. Abrams D, Garan AR, Abdelbary A, Bacchetta M, Bartlett RH, Beck J, et al. Position paper for the organization of ECMO programs for cardiac failure in adults. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):717–729.
254. Amour J, Léger P. Assistance temporaire par ECMO: ce que doit savoir tout anesthésiste-réanimateur. In: *Le Congrès Médecins Conférence d’Essentiel.* 2015.
255. Flécher E, Anselmi A, Corbineau H, Langanay T, Verhoye J-P, Félix C, et al. Current aspects of extracorporeal membrane oxygenation in a tertiary referral centre: determinants of survival at follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(4):665–671.
256. Khorsandi M, Dougherty S, Bouamra O, Pai V, Curry P, Tsui S, et al. Extra-corporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2017 Jul 17;12(1):55.
257. 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.* 2008 Feb;135(2):382–8.
258. Doll N, Kiaii B, Borger M, Bucerius J, Krämer K, Schmitt DV, et al. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jan;77(1):151–7; discussion 157.

259. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjaauw KD, Engström AE, Lagrand WK, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016 Dec 1;42(12):1922–34.
260. Esper SA, Bermudez C, Dueweke EJ, Kormos R, Subramaniam K, Mulukutla S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(S1):S45–50.
261. Levy B, Bastien O, Bendjelid K, Cariou A, Chouihed T, Combes A, et al. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2015 Jul 1;5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495097/>
262. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, et al. Clinical Outcomes in Fulminant Myocarditis Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Weighted Meta-Analysis of 170 Patients. *J Card Fail.* 2014 Jun 1;20(6):400–6.
263. Tschöpe Carsten, Cooper Leslie T., Torre-Amione Guillermo, Van Linthout Sophie. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circ Res.* 2019 May 24;124(11):1568–83.
264. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013 Sep 1;34(33):2636–48.
265. Goodwin DA, Lally KP, Null DM. Extracorporeal membrane oxygenation support for cardiac dysfunction from tricyclic antidepressant overdose. *Crit Care Med.* 1993 Apr;21(4):625–7.
266. Lancellotti P, Linhart A, UK PN, Piepoli MF. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35:3033–3080.
267. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2015 Oct 1;95:100–47.
268. Dunne B, Christou E, Duff O, Merry C. Extracorporeal-assisted rewarming in the management of accidental deep hypothermic cardiac arrest: a systematic review of the literature. *Heart Lung Circ.* 2014;23(11):1029–1035.
269. Briot R, Brun J, Debaty G, Koch F-X, Torres J-P, Bach V, et al. Prise en charge d'un malade en hypothermie accidentelle. *Réanimation.* 2010;19(7):607–615.
270. Conrad SA, Rycus PT. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiac Arrest. *Ann Card Anaesth.* 2017 Jan;20(Suppl 1):S4–10.
271. Chen Y-S, Lin J-W, Yu H-Y, Ko W-J, Jerng J-S, Chang W-T, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *The Lancet.* 2008 Aug 16;372(9638):554–61.
272. Shin TG, Jo IJ, Sim MS, Song Y-B, Yang J-H, Hahn J-Y, et al. Two-year survival and neurological outcome of in-hospital cardiac arrest patients rescued by extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):3424–30.

273. Sun T, Guy A, Sidhu A, Finlayson G, Grunau B, Ding L, et al. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) for emergency cardiac support. *J Crit Care.* 2018;44:31–38.
274. Xie A, Phan K, Yi-Chin Tsai M, Yan TD, Forrest P. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest: A Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 Jun 1;29(3):637–45.
275. Wang G, Chen X, Qiao L, Mei Y, Lv J, Huang X, et al. Comparison of extracorporeal and conventional cardiopulmonary resuscitation: A meta-analysis of 2 260 patients with cardiac arrest. *World J Emerg Med.* 2017;8(1):5–11.
276. VAKAMUDI DM. CARDIOPULMONARY RESUSCITATION-UPDATED FROM 2010 TO 2015.
277. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2007 Aug;26(8):769–81.
278. Lima B, Rajagopal K, Petersen RP, Shah AS, Soule B, Felker GM, et al. Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation. *Circulation.* 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I27-32.
279. D’Alessandro C, Aubert S, Golmard JL, Praschker BL, Luyt CE, Pavie A, et al. Extra-corporeal membrane oxygenation temporary support for early graft failure after cardiac transplantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2010 Feb;37(2):343–9.
280. Abrams DC, Brodie D, Rosenzweig EB, Burkart KM, Agerstrand CL, Bacchetta MD. Upper-body extracorporeal membrane oxygenation as a strategy in decompensated pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2013 Apr;3(2):432–5.
281. Deschka H, Holthaus AJ, Sindermann JR, Welp H, Schlarb D, Monsefi N, et al. Can Perioperative Right Ventricular Support Prevent Postoperative Right Heart Failure in Patients With Biventricular Dysfunction Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Jun;30(3):619–26.
282. 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.* 2008 May;36(5):1404–11.
283. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Crit Care.* 2013 Apr 18;17(2):R73.
284. Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal Life Support in Critically Ill Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jul 21;190(5):497–508.
285. Lafçı G, Budak AB, Yener AÜ, Cicek OF. Use of extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Heart Lung Circ.* 2014;23(1):10–23.
286. Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thromb Hemost.* 2018 Feb;44(1):20–9.



287. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfus Med Rev.* 2015 Apr;29(2):90–101.
288. Modeliar SS, Zogheib E, Kessavane A, Caminzuli M, Dupas S, Gloan SL, et al. Complications vasculaires des patients ayant bénéficié d'une ECMO ( extracorporeal membrane oxygenation ). /data/revues/03980499/v36i5/S0398049911001739/ [Internet]. 2011 Sep 6 [cited 2019 Jul 30]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/589885>
289. Bisdas T, Beutel G, Warnecke G, Hoepfer MM, Kuehn C, Haverich A, et al. Vascular complications in patients undergoing femoral cannulation for extracorporeal membrane oxygenation support. *Ann Thorac Surg.* 2011 Aug;92(2):626–31.
290. Lidegran MK, Mosskin M, Ringertz HG, Frenckner BP, Lindén VB. Cranial CT for Diagnosis of Intracranial Complications in Adult and Pediatric Patients During ECMO: Clinical Benefits in Diagnosis and Treatment. *Acad Radiol.* 2007 Jan 1;14(1):62–71.
291. Risnes I, Wagner K, Nome T, Sundet K, Jensen J, Hyn\ a as IA, et al. Cerebral outcome in adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(4):1401–1406.
292. Mateen FJ, Muralidharan R, Shinohara RT, Parisi JE, Schears GJ, Wijdicks EFM. Neurological Injury in Adults Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Arch Neurol.* 2011 Dec 12;68(12):1543–9.
293. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Feb;139(2):302–11, 311.e1.
294. Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, et al. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jan 1;28(1):86–90.
295. Santiago MJ, Sánchez A, López-Herce J, Pérez R, del Castillo J, Urbano J, et al. The use of continuous renal replacement therapy in series with extracorporeal membrane oxygenation. *Kidney Int.* 2009 Dec;76(12):1289–92.
296. 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.* 2013 Jan;34(1):24–30.
297. Burket JS, Bartlett RH, Vander Hyde K, Chenoweth CE. Nosocomial infections in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1999 Apr;28(4):828–33.
298. 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.* 2009 Nov 1;73(3):210–6.
299. Pieri M, Agracheva N, Fumagalli L, Greco T, De Bonis M, Calabrese MC, et al. Infections occurring in adult patients receiving mechanical circulatory support: The two-year experience of an Italian National Referral Tertiary Care Center. *Med Intensiva.* 2013 Oct 1;37(7):468–75.

300. 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*. 2012 Dec;55(12):1633–41.
301. Vogel AM, Lew DF, Kao LS, Lally KP. Defining risk for infectious complications on extracorporeal life support. *J Pediatr Surg*. 2011 Dec 1;46(12):2260–4.
302. Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults\*. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 May;12(3):277–81.
303. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2013 Sep;15(3):172–8.
304. 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*. 2017 Jul 1;50(1):9–16.
305. Grasso C, Annich GM. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Pediatric Septic Shock\*. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Oct 1;19(10):1000–999.
306. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017 Jun;45(6):1061–93.
307. Morin L, Ray S, Wilson C, Remy S, Benissa MR, Jansen NJG, et al. Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. *Intensive Care Med*. 2016 Dec 1;42(12):1948–57.
308. Solé A, Jordan I, Bobillo S, Moreno J, Balaguer M, Hernández-Platero L, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for neonatal and pediatric refractory septic shock: more than 15 years of learning. *Eur J Pediatr*. 2018 Aug;177(8):1191–200.
309. Robb K, Badheka A, Wang T, Rampa S, Allareddy V, Allareddy V. Use of extracorporeal membrane oxygenation and associated outcomes in children hospitalized for sepsis in the United States: A large population-based study. *PLoS ONE [Internet]*. 2019 Apr 26;14(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485643/>
310. Oberender F, Ganeshalingham A, Fortenberry JD, Hobson MJ, Houmes RJ, Morris KP, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Versus Conventional Therapy in Severe Pediatric Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2018;19(10):965–72.
311. Arbor A. Guidelines for Pediatric cardiac failure [Internet]. <http://www.else.org/resources/guidelines.aspx>. 2018 [cited 2019 Aug 5]. Available from: [https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/ELSO\\_Reformatted\\_2018.02.23.pdf](https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/ELSO_Reformatted_2018.02.23.pdf)
312. Combes A. Role of VA ECMO in septic shock: Does it work? *Qatar Med J*. 2017 Feb;2017(1):24.
313. Bréchet N, Luyt C-E, Schmidt M, Leprince P, Trouillet J-L, Léger P, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med*. 2013 Jul;41(7):1616–26.

314. Huang C-T, Tsai Y-J, Tsai P-R, Ko W-J. Extracorporeal membrane oxygenation resuscitation in adult patients with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Nov;146(5):1041–6.
315. Park TK, Yang JH, Jeon K, Choi S-H, Choi J-H, Gwon H-C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Feb 1;47(2):e68–74.
316. Ro SK, Kim WK, Lim JY, Yoo JS, Hong S-B, Kim JB. Extracorporeal life support for adults with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Sep;156(3):1104-1109.e1.
317. Choi MJ, Ha SO, Kim HS, Park S, Han SJ, Lee SH. The Simplified Acute Physiology Score II as a Predictor of Mortality in Patients Who Underwent Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock. *Ann Thorac Surg.* 2017 Apr;103(4):1246–53.
318. Falk L, Hultman J, Broman LM. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock. *Crit Care Med.* 2019 Aug;47(8):1097.
319. Cheng A, Sun H-Y, Tsai M-S, Ko W-J, Tsai P-R, Hu F-C, et al. Predictors of survival in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation with severe infections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(6):1526-1536.e1.
320. Cheng A, Sun H-Y, Lee C-W, Ko W-J, Tsai P-R, Chuang Y-C, et al. Survival of septic adults compared with nonseptic adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiopulmonary failure: A propensity-matched analysis. *J Crit Care.* 2013 Aug 1;28(4):532.e1-532.e10.
321. von Bahr V, Hultman J, Eksborg S, Frenckner B, Kalzén H. Long-Term Survival in Adults Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure and Sepsis. *Crit Care Med.* 2017 Feb;45(2):164–70.
322. Rich PB, Younger JG, Soldes OS, Awad SS, Bartlett RH. Use of extracorporeal life support for adult patients with respiratory failure and sepsis. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 1998 Aug;44(4):263–6.
323. Vogel DJ, Murray J, Czapran AZ, Camporota L, Ioannou N, Meadows CIS, et al. Veno-arterio-venous ECMO for septic cardiomyopathy: a single-centre experience. *Perfusion.* 2018;33(1\_suppl):57–64.
324. Banjas N, Hopf H-B, Hanisch E, Friedrichson B, Fichte J, Buia A. ECMO-treatment in patients with acute lung failure, cardiogenic, and septic shock: mortality and ECMO-learning curve over a 6-year period. *J Intensive Care* [Internet]. 2018 Dec;6(1). Available from: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-018-0352-2>
325. Vogel DJ, Murray J, Czapran AZ, Camporota L, Ioannou N, Meadows CI, et al. Veno-arterio-venous ECMO for septic cardiomyopathy: a single-centre experience. *Perfusion.* 2018;33(1\_suppl):57–64.
326. Yeo HJ, Jeon D, Kim YS, Cho WH, Kim D. Veno-veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation treatment in patients with severe acute respiratory distress syndrome and septic shock. *Crit Care Lond Engl.* 2016 Feb 10;20:28.
327. Yamazaki Y, Oba K, Matsui Y, Morimoto Y. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Anesth.* 2018 Apr;32(2):167–73.

328. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting Survival after Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) Score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Apr 2;189(11):1374–82.
329. Chen W-C, Huang K-Y, Yao C-W, Wu C-F, Liang S-J, Li C-H, et al. The modified SAVE score: predicting survival using urgent veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation within 24 hours of arrival at the emergency department. *Crit Care* [Internet]. 2016 Oct 22;20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075192/>
330. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):858–73.
331. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762.
332. Extracorporeal Life Support Organization - ECMO and ECLS > Registry > Statistics [Internet]. [cited 2019 Aug 1]. Available from: <https://www.else.org/registry/statistics.aspx>
333. Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt C-E, Trouillet J-L, Bréchet N, et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med*. 2016 Mar;42(3):370–8.

## 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.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

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 affaiblies, 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 et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. 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(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

## Utilisation de l'ECMO dans le choc septique : une analyse rétrospective sur 12 ans au sein des Hospices Civils de Lyon

PL. JACQUEMET, M. POZZI, D. CHASSARD, L. JANIN, R. SCHWEIZER, M. JACQUET LAGREZE, JL. FELLAHI

**Introduction et Objectif de l'étude** - L'utilisation de l'ECMO dans le choc septique de l'adulte repose sur des cas cliniques et des petites séries rétrospectives. Elle est recommandée avec un niveau de preuve faible (grade 2C) dans le choc septique réfractaire en pédiatrie et néonatalogie. L'objectif de cette étude était d'analyser les patients adultes atteints de choc septique ayant bénéficié d'une ECMO veino-artérielle aux Hospices Civils de Lyon depuis 2008.

**Matériel et méthodes** - Tous les patients ayant bénéficié d'une ECMO veino-artérielle dans le cadre d'un choc septique entre 2007 et 2019 ont été inclus rétrospectivement. Les données cliniques et démographiques des patients ont été recueillies de manière exhaustive. Le SAVE score, le score SOFA et l'IGS2 ont été calculés et la survie des patients à 28 jours et à 12 mois systématiquement analysés. Les résultats sont exprimés en médiane [extrêmes] ou moyenne  $\pm$  déviation standard.

**Résultats & Discussion** - Treize patients d'âge moyen  $44 \pm 13$  ans (9 femmes, 69%) ont été inclus dans l'étude. Les infections étaient pulmonaires (5), digestives (4), urinaires (2) et endométriale sur dispositif intra-utérin (1). Les scores IGS2 et SOFA étaient respectivement de 72 [57 ; 109] et 15 [8 ; 21]. Neuf ont été posés par une unité mobile d'assistance circulatoire (UMAC). Deux patients étaient en arrêt cardiaque lors de la mise en place de l'ECMO et n'ont pas récupéré de rythme cardiaque spontané à la fin de la procédure. Un échec de canulations est à déplorer chez ces deux patients. La durée de traitement par ECMO était de 7 jours [0, 58]. La FEVG moyenne après sevrage de l'ECMO était de  $57 \pm 9\%$ . Neuf patients (69%) ont présenté des complications liées à l'ECMO : complications thrombotiques (6), hémorragiques (4), et infectieuses (2). Huit patients (61%) ont été sevrés de l'ECMO avec succès. Sept patients (53%) étaient en vie à J28 et 5 patients (38%) étaient vivants à la sortie de l'hôpital et encore à 12 mois.

**Conclusion** - La survie à J28 des patients bénéficiant d'une ECMO pour choc septique semble acceptable dans cette étude, supérieure à celle prédite par le SAVE score. Les délais de sevrage de l'ECMO sont compatibles avec la récupération de la cardiomyopathie septique chez les patients adultes. La performance ventriculaire gauche chez les survivants est bonne et cohérente avec les données de la littérature.

**Mots clés** : ECMO veino-artérielle, ECLS, assistance circulatoire, choc septique, cardiomyopathie septique, sepsis, infection, adultes.