



HAL
open science

**Impact pronostique de l'association de la pompe
IMPELLA® à l'ExtraCorporeal Life Support dans le
choc cardiogénique de l'adulte : étude rétrospective
monocentrique**

Thomas Gouttenegre

► **To cite this version:**

Thomas Gouttenegre. Impact pronostique de l'association de la pompe IMPELLA® à l'ExtraCorporeal Life Support dans le choc cardiogénique de l'adulte : étude rétrospective monocentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02974402

HAL Id: dumas-02974402

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02974402>

Submitted on 21 Oct 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.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2020

Thèse n°3080

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement le 11 septembre 2020

Par GOUTTENEGRE Thomas, Julien

Né le 03 Août 1991 à Schiltigheim (67)

*Impact pronostique de l'association d'une pompe
IMPELLA® à l'ExtraCorporeal Life Support dans le
choc cardiogénique de l'adulte*

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Astrid QUESSARD

Rapporteur de thèse :

Monsieur le Professeur Pascal COLSON

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Président
Monsieur le Professeur Pascal COLSON	Rapporteur
Madame le Docteur Astrid QUESSARD	Directeur
Monsieur le Professeur Pierre COSTE	Juge
Monsieur le Professeur Louis LABROUSSE	Juge

Remerciements

À notre Président de jury, Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Votre forte implication dans la formation des internes est une chance pour nous. Votre expérience et vos conseils bienveillants ont été un atout inestimable dans la réalisation de ce travail. Rejoindre bientôt le SAR Sud est une très belle opportunité pour moi. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À notre Directeur de thèse, Madame le Docteur Astrid QUESSARD,

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail. Ton expertise en hémodynamique et en échocardiographie nous est très précieuse ; merci de m'en avoir fait profiter pour la réalisation de ce travail. Trouve ici l'assurance de ma sincère reconnaissance.

À notre Rapporteur de thèse, Monsieur le Professeur Pascal COLSON,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail. Votre expertise éclairée dans ce domaine rend votre jugement précieux. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

À notre Juge, Monsieur le Professeur Pierre COSTE,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Votre implication auprès des externes et internes est admirable. Votre forte expérience donne une grande importance à votre opinion. Soyez assuré de ma profonde estime et de mon respect.

À notre Juge, Monsieur le Professeur Louis LABROUSSE,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'y apporter votre expertise chirurgicale. Votre implication et votre engagement auprès des patients sont une chance pour nous tous. Trouvez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

À mes parents, Jean-Max et Marie-Josée, pour m’avoir donné le goût du travail et avoir fait de moi ce que je suis devenu. Vous m’avez offert une enfance heureuse et permis d’accomplir mon rêve. Je vous dois tout. Vous avez été d’un soutien sans faille depuis le début. Vous avoir est une chance immense. J’espère vous rendre fiers.

À ma sœur Camille ; à nos chamailleries, nos jeux, nos imitations... À ton énergie positive, ta joie de vivre et ton sourire inépuisable. Je te souhaite le meilleur.

À mes grands-parents, Mamie, Papy, Minouche et Papinou ; des souvenirs parfois lointains, il reste un sentier, celui de l’exemple. J’ai tenté de le suivre.

À Julie ; tes encouragements, ton aide et ta (grande) patience m’ont été indispensables. Merci pour tout. Notre complicité sans faille, notre soutien l’un envers l’autre, notre confiance mutuelle et nos projets communs construisent chaque jour notre futur. Nos souvenirs du Pacifique resteront inoubliables. Tant de belles choses nous attendent encore.

À Jean-Pierre et Nicole ; merci de m’avoir accueilli comme l’un des vôtres. Quel que soit le lieu, Bordeaux, Hendaye, Nouméa et alentours, vous voir est toujours un plaisir et l’assurance de bons moments passés tous ensemble.

À ma tante et mon cousin, Brigitte et Jérôme ; tant de vacances passées chez vous depuis tout petit, tant de beaux souvenirs. Vous m’avez toujours encouragé et soutenu. Merci.

À ma grande famille : Sophie, Isabelle, Stéphane, Arnaud, Julie, Adrien, Cédric, Antoine ; à mes oncles, tantes, cousins : Elisabeth, François, Taty Jo, Marion, Delphine, Elise, Cécile, Florent, Benoît, Manon, Christophe. Le temps passe si vite ! Vous voir est toujours un plaisir.

À Emmanuel, mon parrain et cousin ; merci pour ton soutien, tes conseils de lecture, ton exemplarité.

À Jean, Cathy et Jérôme ; soutiens de la première heure, vous m’avez accueilli et encouragé en première année, aussi souvent que nécessaire. Merci.

À Guillaume, mon ami, mon pote, mon camarade de lycée, mon co-pilote. Plus de treize ans d’amitié, c’est quelque chose. Des repas de classe aux retours de soirée difficiles, d’American Pie aux “sociaux-démocrates” du Nouvel An, des longues heures passées en amphitheâtre de nuit aux soirées Critardes et Croix Jaune... Ton sens du travail (et de la détente) nous a permis d’avancer chacun dans nos voies. Et quel parcours exemplaire que le tien ! Trouve dans ce travail la reconnaissance de ton soutien indéfectible.

À Romain, mon ami depuis la P2 ; premier contact en atelier sémio, l’examen clinique a fait le reste... Les Carabins, les soirées Quick/Domino’s, une attirance commune pour les lignes de code, un voyage de deux mois en Asie... de quoi nous souder pour longtemps. Ta bienveillance, ton écoute et tes qualités humaines sont une chance pour moi. Tu m’as apporté une très grande aide pour cette thèse. Trouve ici la reconnaissance de ton travail. Merci.

À Julian, mon ami et camarade de lycée. Avec Guillaume, le trio ainsi formé est redoutable. Etre sérieux sans se prendre au sérieux, voilà un art dans lequel tu excelles. Tu m’as permis de “décompresser” pendant toutes ces années, en me changeant les idées lorsque c’était (souvent) nécessaire. La distance ne t’a pas empêché d’être un ami présent et attentif. Merci.

À Olivier et Charly, mes amis et camarades de lycée ; le temps et la distance n’ont pas eu raison de nous. Beaucoup de drôles et beaux souvenirs à vos côtés. Vous serez toujours les bienvenus à Bordeaux.

À Etienne, mon plus vieil ami ; presque 20 ans d'amitié, ça n'est pas rien. Mille kilomètres n'auront pas réussi à y mettre fin, au contraire. Mes années collège/seconde sont empreintes de drôles de souvenirs... De belles imitations, une convocation mémorable dans le bureau du Principal...Nombreuses sont les minutes (heures ?) de forfait téléphonique épuisées en blagues diverses et variées, mais toujours très intelligentes...!

À Pauline et Mélina ; du premier jour à l'internat de Périgueux jusqu'à aujourd'hui, en passant par notre coloc cours de l'Argonne, vous avez toujours été présentes. Votre amitié et votre soutien me sont précieux. Quelle chance de vous avoir et de pouvoir partager tous ces moments avec vous !

Au groupe des Chocromies : Lucie, Pauline, Mélina, Mathilde, Baptiste, Jean Broit', Jean, Valentin, Yann. Vos rires et votre bonne humeur ont construit une amitié qui durera longtemps. Quel plaisir que ces soirées et week-ends passés tous ensemble ! Beaucoup d'autres suivront.

À Laure et Aurélie, mes anciennes sous-colleuses ; notre amitié et votre soutien m'ont beaucoup apporté pendant l'Externat. Malgré nos vies très remplies, j'espère toujours vous avoir à mes côtés.

À Alice ; une amitié qui dure depuis presque dix ans... Tu as été d'un grand soutien et d'une grande aide pendant toutes ces années. Merci d'avoir été présente dans les meilleurs moments comme dans les plus difficiles. Bordeaux, Toulouse, Londres et Nouméa, tant de souvenirs communs !

À Alexandra ; notre voyage avec Lucie aux Etats-Unis restera un souvenir longtemps gravé dans ma mémoire. Ta joie de vivre et ton ouverture d'esprit sont une chance pour tes amis.

À Eléonore et Lucia, mes "copines de l'asso" ; tout a commencé en P2/D1 : des projets, des réunions, des CA, des soirées... Une amitié s'est tissée, le temps l'a renforcée. Vous voir est toujours un bonheur.

À Violaine et Nicolas ; nos discussions passionnées n'ont d'égal qu'une matinale déchaînée de Bourdin sur RMC. Souhaitons-nous un avenir plus radieux quand même. Promis Nico, on relancera la carrière de JVP.

À Timothée et Lucie ; Tim, tout a commencé à Libourne. Souvenir d'un trajet en voiture complètement lyophilisés... Le Grizzly a fait le reste. Lucie, merci pour ton accueil toujours chaleureux, notamment dans les Alpes.

À mes co-internes d'anesthésie-réanimation et d'autres spécialités : l'esprit d'entraide qui règne entre nous nous permet de devenir chaque jour meilleurs.

Aux médecins, infirmiers, aide-soignants, des blocs opératoires, réanimations et maternités de Périgueux, Pau, du CFXM, de Libourne, de la mat', de la neuro-réa, du Cardio, du déchoc, du bloc des Urgences, du Pédiatrique, du Thoracique, du Digestif, et bien sûr de l'inoubliable CHT de Nouvelle-Calédonie : merci de votre accueil, merci pour toutes ces choses apprises. J'espère pouvoir donner autant en retour.

À la Nouvelle-Calédonie et aux Calédoniens ; grâce à vous, j'ai pu profiter pleinement de ces 7 mois sur ce bout de paradis. Merci pour votre accueil et pour ces souvenirs exceptionnels. Merci pour toutes ces choses vues, apprises et comprises, médicales et non-médicales.

À nos patients, sans qui tout cela n'aurait de sens.

« Votre temps est limité. Ne le gâchez pas en menant une existence qui n'est pas la vôtre. Ne restez pas prisonnier des dogmes qui obligent à vivre suivant le résultat de la pensée d'autrui. Ne laissez pas le bruit des opinions des autres étouffer votre voix intérieure. Et surtout, ayez le courage de faire ce que votre cœur et votre intuition vous demandent. Eux seuls savent ce que vous voulez vraiment devenir. Tout le reste est secondaire. Soyez insatiables, soyez fous. »

Steve Jobs

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	7
ABSTRACT	8
I. INTRODUCTION.....	9
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	14
III. TRAVAIL ORIGINAL.....	15
IV. DISCUSSION	46
V. CONCLUSION.....	52
VI. BIBLIOGRAPHIE	53

RESUME

Titre : Impact pronostique de l'association de la pompe IMPELLA® à l'ExtraCorporeal Life Support dans le choc cardiogénique de l'adulte : étude rétrospective monocentrique

Introduction. L'ExtraCorporeal Life Support (ECLS) est une assistance circulatoire temporaire (ACT) indiquée dans le choc cardiogénique réfractaire mais qui augmente, par sa réinjection artérielle rétrograde, la postcharge du ventricule gauche (VG), dont elle peut compromettre la récupération myocardique. L'IMPELLA® est une ACT dont la réinjection respecte le sens antérograde du flux généré par le cœur natif, réalisant ainsi une décharge du VG. Notre objectif était d'étudier, chez le patient en choc cardiogénique réfractaire, l'impact pronostique de la combinaison ECLS-IMPELLA®, en prenant en compte la temporalité de l'implantation des deux assistances.

Matériel et méthodes. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée de janvier 2011 à juin 2018 et qui a inclus les patients implantés d'une ECLS seule ou en association avec une IMPELLA® 2.5, CP ou 5.0 (ECMELLA), pour choc cardiogénique réfractaire d'origine médicale uniquement. Le critère de jugement principal était la mortalité en sortie de réanimation. Les critères secondaires étaient le devenir des patients vivants en sortie de réanimation, les complications sous ACT, les durées d'assistance et de séjour en réanimation et à l'hôpital, et la mortalité à 6 mois.

Résultats. Durant cette période, 140 patients adultes ont été inclus. Quatre-vingt-deux (58.6%) malades ont bénéficié d'une ECLS seule, 58 (41.4%) d'une ECMELLA, dont 30 avec implantation simultanée des deux assistances et 28 avec implantation séquentielle. Aucune différence significative n'a été observée sur la mortalité en réanimation entre les deux groupes (35.4% versus 39.7%, $p=0.61$). Les patients sous ECMELLA séquentielle sont plus rarement sortis de réanimation vivants et sevrés d'ACT, et ont plus souvent été implantés d'un LVAD (Left Ventricular Assist Device).

Conclusion. La combinaison ECLS-IMPELLA® est une stratégie d'assistance probablement intéressante chez les patients en choc cardiogénique réfractaire potentiellement candidats au LVAD. L'implantation simultanée des dispositifs pourrait augmenter dans certains cas le potentiel de récupération myocardique.

Mots clés : choc cardiogénique, choc cardiogénique réfractaire, insuffisance cardiaque aigüe, ECLS, ECMO, IMPELLA, syndrome coronarien aigu, LVAD, transplantation cardiaque, décharge ventriculaire

ABSTRACT

Title : Comparatives outcomes in cardiogenic shock patients implanted with ExtraCorporeal Life Support alone or associated to IMPELLA[®] pump : a retrospective single-center study

Introduction. Extracorporeal Life Support (ECLS) is a mechanical circulatory support (MCS) indicated in refractory cardiogenic shock, effective in restoring adequate perfusion of the organs but which increases, by its retrograde arterial reinjection, the afterload of the left ventricle (LV), from which it can compromise myocardial recovery. IMPELLA[®] is a MCS whose reinjection respects the anterograde direction of the flow generated by the native heart, thus achieving a true discharge of the LV. Our objective was to study the prognostic impact of the ECLS-IMPELLA[®] combination in the patient in refractory cardiogenic shock, taking into account the temporality of the implantation of two mechanical circulatory support.

Materials and methods. This is a retrospective cohort study conducted from January 2011 to June 2018 and included patients supported with ECLS alone or in combination with IMPELLA[®] 2.5, CP, or 5.0 (ECMELLA), for medically-induced refractory cardiogenic shock only. The primary endpoint was Intensive Care Unit (ICU) mortality. Secondary endpoints were the percentage of patients weaned from MCS, complications on MCS, use of artificial heart, support duration, length stay in ICU and hospital, and mortality at 6 months.

Results. During this period, 140 adult patients were included. Eighty-two (58.6%) patients benefited from ECLS alone, 58 (41.4%) from ECMELLA, including 30 with simultaneous implantation of the two MCS and 28 with sequential implantation. No significant difference was observed in ICU mortality between patients receiving ECLS alone and those receiving ECMELLA (35.4% versus 39.7%, $p=0.61$), as well as mortality at 6 months (39.1% versus 50.9%, $p=0.169$). Patients on sequential ECMELLA were more rarely discharged alive and weaned from MCS, and were more often implanted with a Left Ventricular Assist Device (LVAD) than patients on ECLS alone or simultaneous ECMELLA. No significant differences were found in MCS-related complications.

Conclusion. The ECLS-IMPELLA[®] combination is a probably interesting MCS strategy in patients in refractory cardiogenic shock who are potential candidates for LVAD. Simultaneous implantation of the devices could in some cases increase the potential for myocardial recovery.

Key Words: assist device, cardiogenic shock, refractory cardiogenic shock, acute heart failure, ECLS, ECLS, IMPELLA, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, LVAD, heart transplantation, ventricular discharge

I. INTRODUCTION

Le choc cardiogénique est l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant aux organes. Il est défini par l'association d'une pression artérielle systolique inférieure (PAS) à 90 mmHg, d'un index cardiaque inférieur à 2,2 L/min/m², et d'une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) supérieure à 15 mmHg (1–3). Le choc cardiogénique est qualifié de réfractaire lorsqu'il persiste une insuffisance circulatoire aiguë malgré l'optimisation des thérapeutiques conventionnelles maximales, comportant le traitement étiologique et l'utilisation d'agents inotropes ou vasopresseurs à forte dose. Cet état ultime est grevé d'une mortalité proche de 80% (4), justifiant le plus souvent, en dehors de toute contre-indication, l'implantation d'une assistance circulatoire temporaire (ACT).

En Europe actuellement, les ACT les plus couramment implantées sont l'ExtraCorporeal Life Support (ECLS) et la micro-pompe axiale IMPELLA[®]. L'ECLS, dont le dispositif dérivé des circuits de circulation extra-corporelle a été développé dans les années 80, reste aujourd'hui l'ACT la plus utilisée (5) dans le choc cardiogénique réfractaire. Elle permet de suppléer la dysfonction cardiaque gauche, droite ou globale. L'oxygénateur dont elle est pourvue permet de pallier une hypoxémie réfractaire (6) fréquemment rencontrée dans ce contexte, notamment chez des patients ayant développé un œdème aigu du poumon, ayant inhalé le contenu gastrique lors d'un arrêt cardiaque ou présentant des contusions pulmonaires sévères consécutives au massage cardiaque. Simple à mettre en place, peu coûteuse et permettant de restaurer très rapidement une perfusion systémique adéquate (7,8) avec des débits pouvant atteindre 8 L/min, l'ECLS améliore la survie des patients (5,9) chez lesquels elle est mise en place, en attente d'une récupération myocardique, en pont à la transplantation cardiaque ou à l'implantation d'une assistance ventriculaire de longue durée.

Néanmoins, ses bénéfices peuvent être contre-balancés par des modifications des conditions de charge, en particulier en cas de canulation périphérique du dispositif. En effet, dans cette

configuration du système, la réinjection du sang se fait à contre-courant dans la circulation artérielle, ce qui induit une élévation de la postcharge du ventricule gauche (VG) (10–12). Sous ECLS, si la précharge du ventricule droit est indiscutablement diminuée, celle du ventricule gauche peut ne pas être modifiée par l'assistance ou au contraire se révéler augmentée (11,13,14). Ces modifications de conditions de charge pourraient altérer la récupération myocardique (13,15) par l'intermédiaire du remodelage ventriculaire (16). Au-delà de l'impact pronostique à moyen terme, ces modifications des conditions de charge peuvent être à l'origine de processus thrombotiques (7). Prévenir la survenue de ces complications conduit, chez la majorité des patients assistés par ECLS seule, à poursuivre le traitement inotrope et ainsi forcer la contractilité myocardique du cœur natif pour conserver sa capacité à générer un flux à travers la valve aortique, mais aussi à éviter toute sur-assistance pour limiter la postcharge produite par le flux de réinjection rétrograde du dispositif. Mais dans les cas très avancés, ces manœuvres thérapeutiques peuvent s'avérer insuffisantes pour maintenir le ventricule gauche éjectant (11,14), ou amènent à une situation où le niveau de suppléance programmé sur l'ECLS est en inadéquation avec le niveau d'assistance requis pour traiter l'insuffisance circulatoire.

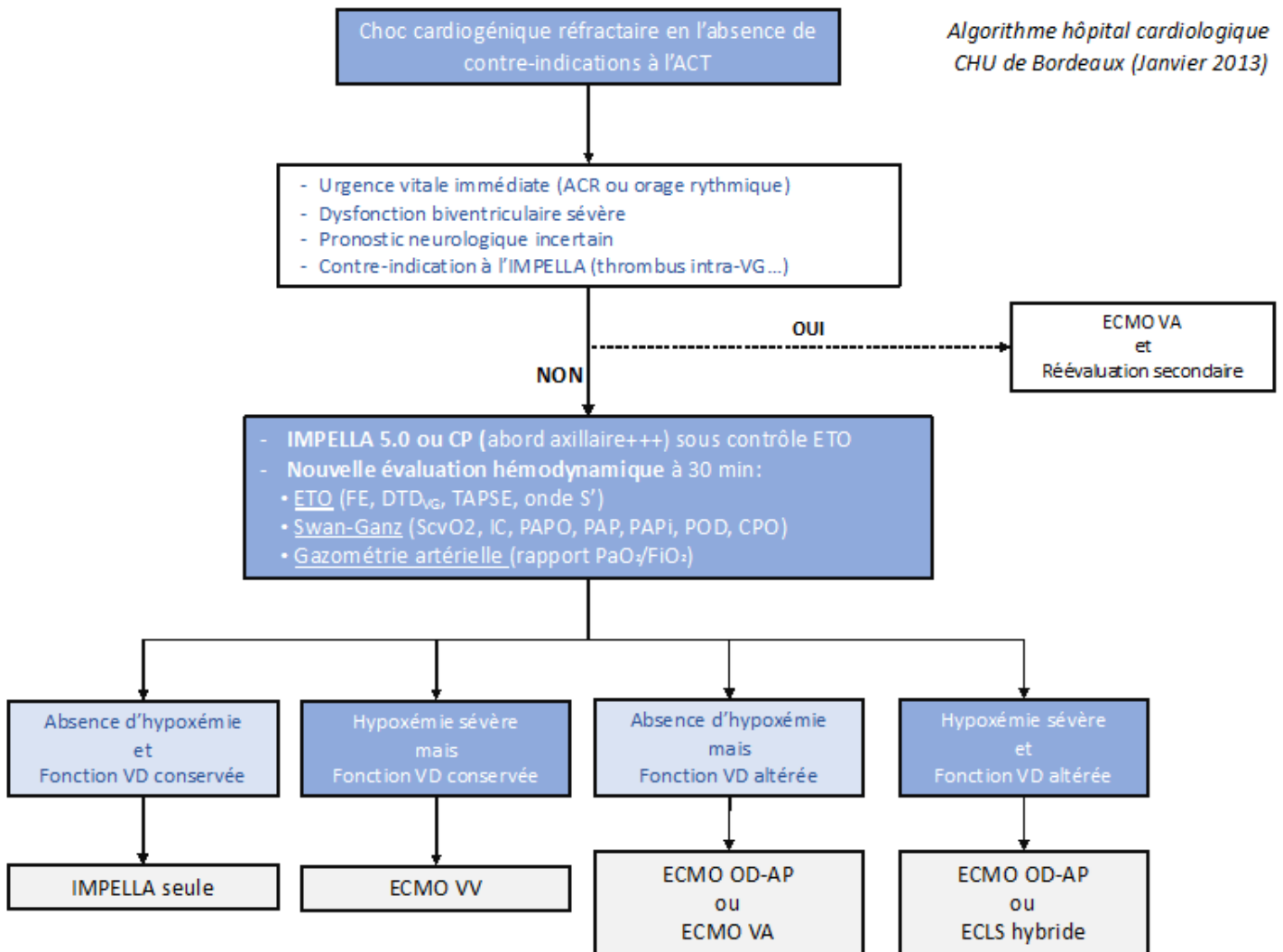
Le ballon de contre-pulsion intra-aortique, auparavant utilisé seul dans le choc cardiogénique réfractaire, peut être utilisé en décharge gauche en association à l'ECLS. Toutefois, les effets pronostiques de cette association thérapeutique sont discutés dans la littérature (17).

L'IMPELLA[®] est une micro-pompe axiale à débit continu mise en place par voie endovasculaire en position transvalvulaire aortique (18), qui aspire le sang dans le ventricule gauche et le réinjecte dans la racine de l'aorte ascendante. Respectant le sens antérograde du flux sanguin circulant du ventricule gauche à l'aorte, elle constitue une véritable décharge du ventricule gauche dont elle réduit la postcharge, tout en améliorant la perfusion coronaire. L'IMPELLA[®] 2.5 est le premier modèle à avoir été mis en place sur le marché. Essentiellement employée en cardiologie interventionnelle dans des procédures de revascularisation percutanée à haut risque (19,20), son utilisation seule dans le choc cardiogénique n'est plus recommandée

en raison d'un niveau de suppléance trop faible procuré par la pompe. Les modèles 5.0 et CP, apparus dans les années 2000, développés pour générer des débits jusqu'à 5.0 et 4.3 L/min respectivement, sont en revanche des dispositifs dont les indications se sont rapidement élargies à la défaillance ventriculaire gauche réfractaire (21–24). L'IMPELLA® n'est cependant pas adaptée aux situations d'insuffisance circulatoire aiguë très évoluée, qui requièrent des niveaux d'assistance que la pompe ne peut pas atteindre, quel que soit son modèle. Dédiée à la suppléance exclusive du ventricule gauche et dépourvue d'oxygénateur, l'IMPELLA® ne peut être pas être employée seule en cas de dysfonction droite ou d'hypoxémie réfractaire.

La décision d'assister un patient en choc cardiogénique réfractaire devrait idéalement se faire à l'issue d'une concertation multidisciplinaire entre chirurgien cardiaque, cardiologue, et anesthésiste-réanimateur expérimentés. C'est le concept de « SHOCK-TEAM » dont l'impact positif sur le pronostic du patient a fait l'objet de publications récentes (25,26). Au cours de la discussion, les comorbidités du patient, le contexte de survenue de l'état de choc et les défaillances à suppléer (degré de dysfonction cardiaque gauche et/ou droite, degré d'hypoxémie) sont pris en considération pour orienter le choix du dispositif à implanter. La « SHOCK TEAM » peut s'appuyer sur un algorithme décisionnel élaboré de manière collégiale (Figure 1).

Figure 1 : Algorithme décisionnel pour l'implantation d'une ACT au CHU de Bordeaux



Certaines équipes ont récemment proposé d'associer ECLS et IMPELLA[®] chez des patients en choc cardiogénique réfractaire (27–36) avec dysfonction cardiaque gauche sévère, l'objectif étant de générer un niveau d'assistance circulatoire élevé à haut débit grâce à l'ECLS, tout en assurant une décharge ventriculaire gauche efficace via la pompe IMPELLA[®]. Deux études rétrospectives (27,28) ont montré une amélioration significative de la survie chez les patients assistés par la combinaison ECLS et IMPELLA[®] par rapport à ceux assistés par ECLS seule. Néanmoins, d'autres travaux ne retrouvent pas cet effet bénéfique (35,36), et ont analysé

différemment l'impact de la temporalité de l'implantation de ces assistances sur le pronostic des patients (35,36).

Au regard de ces résultats divergents retrouvés dans la littérature, nous avons mené un travail dont l'objectif principal est d'étudier l'impact pronostique de l'association de l'ECLS et de l'IMPELLA® dans le traitement du choc cardiogénique réfractaire en prenant en compte la temporalité de l'implantation.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Cette étude observationnelle et rétrospective se propose d'étudier l'impact pronostique de l'association de l'ECLS et de l'IMPELLA[®] versus l'ECLS seule dans le traitement du choc cardiogénique réfractaire en prenant en compte la temporalité de l'implantation.

III. TRAVAIL ORIGINAL

Comparative outcomes in cardiogenic shock patients implanted with Extracorporeal Life Support alone or associated to Impella® pump

A single-center retrospective study over a 7-years period

Thomas Gouttenegre^{1,2}, Astrid Quessard¹, Romain Griffier³, Antoine Beurton¹, Mathieu Pernot⁴, Alain Remy¹, Alexandre Ouattara^{1,2}

¹CHU Bordeaux, Department of Anaesthesia and Critical Care, Magellan Medico-Surgical Centre, F-33000 Bordeaux, France

²Univ. Bordeaux, INSERM, UMR 1034, Biology of Cardiovascular Diseases, F-33600 Pessac, France

³CHU Bordeaux, Department of Medical Information, Public Health, F-33000 Bordeaux, France

⁴CHU Bordeaux, Department of Cardiovascular Surgery, Haut-Leveque Hospital, F-33000 Bordeaux, France

Corresponding author : Alexandre Ouattara, MD PhD, Department of Anaesthesia and Critical care, Surgical Medical Center Magellan, Haut-Lévêque Hospital, Magellan Avenue, 33600 Pessac, France. Tel: (33) 5 57 65 68 66 / Fax: (33) 5 57 65 68 11. E-mail address: alexandre.ouattara@chu-bordeaux.fr

Words count : 7158 including references and tables

Introduction

Cardiogenic shock is the inability of the heart to provide adequate blood flow to the organs. It could be defined as the combination of a systolic blood pressure of less than 90 mmHg, a cardiac index of less than 2.2L/min/m², and a Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP) greater than 15 mmHg (1-3). It is qualified as refractory when acute circulatory failure persists despite optimization of maximum conventional therapy, and then justifies the implantation of Mechanical Circulatory Support (MCS).

In Europe today, the most commonly implanted MCS are the Extracorporeal Life Support (ECLS) and the IMPELLA[®] axial micro-pump. ECLS is used to supplement left, right or global cardiac dysfunction and is also equipped with an oxygenator. It improves the survival of patients (5,9) in whom it is implanted, waiting for myocardial recovery, as a bridge to heart transplantation or implantation of LVAD (Left Ventricular Assist Device).

Nevertheless, its benefits may be counterbalanced by changes in load conditions, especially in the case of peripheral cannulation of the device. In this configuration, blood is re-injected countercurrently into the arterial circulation, which induces an increase in left ventricular (LV) afterload (10-12). These changes in loading conditions could alter myocardial recovery (13,15) through ventricular remodeling.

IMPELLA[®] is a continuous flow axial micro-pump that is endovascularly placed in the transvalvular aortic position (18), drawing blood from the LV and reinjecting it into the root of the ascending aorta. It constitutes a real discharge of the left ventricle, reducing its afterload, while improving coronary perfusion.

Some teams have recently proposed to combine ECLS and IMPELLA[®] in patients in refractory cardiogenic shock (27-36) with severe left heart dysfunction, with the aim of generating a high level of circulatory support at high flow rates using ECLS, while ensuring efficient left ventricular discharge via the IMPELLA[®] pump. Several studies (27,28,35,36) showed

conflicting survival results in patients receiving ECLS and IMPELLA[®] in combination compared to those receiving ECLS alone

In the light of these divergent results found in the literature, we have carried out a study whose main objective is to study the prognostic impact of the combination of ECLS and IMPELLA[®] in the treatment of refractory cardiogenic shock, taking into account the temporality of implantation.

Materials and methods

Study design

This retrospective, single-center study was conducted in the Department of Anesthesia and Critical Care of Bordeaux University Hospital (France), between January 2011 and June 2018. In accordance with French law (37), this study was approved by the research ethics committee of the Bordeaux University Hospital (registration number GP - CEXXXX). The design of the study complies with the general data protection regulation n ° 2016/679 / EU of April 27, 2016 and falls within the framework of article 65-2 of the Data Protection Act n ° 78-17 of January 6, 1978 modified 2018. Consequently, it does not require a declaration to the national supervisory authority, and patients having been treated by our team according to the standards of care of our establishment, an informed written consent of the patients is not required. In addition, the other conditions relating to the right to privacy and the protection of personal health data were approved by the data protection officer and the study was recorded in the processing register. All data was collected and analyzed confidentially by assigning an identification number to each patient.

Patients

Patients over 18 years of age with refractory cardiogenic shock, who had benefited of ECLS implantation alone or in combination with an IMPELLA[®] pump (2.5, CP or 5.0) were included in this study. Cardiogenic shock was defined as a combination of systolic blood pressure less than 90 mmHg, cardiac index less than 2L/min/m², and PCWP greater than 15 mmHg, despite optimised blood volume, an inotropic treatment at maximum dose (dobutamine, adrenaline and/or milrinone respectively at a dose higher than 10 µg/kg/min, 0.1 µg/kg/min, 0.5 µg/kg/min), a venous oxygen saturation (SvO₂), taken from the pulmonary arterial catheter, lower than 55% with a haemoglobin higher than 10g/dL.

Patients supported by an IMPELLA[®] pump alone and/or assisted in post-cardiotomy, or in the context of cardiotoxic intoxication, or for severe pulmonary embolism or other rare indications (tumour compression, hypothermia) have been excluded.

Implantation of mechanical circulatory support

The decision to support a patient in refractory cardiogenic shock was made after meeting between the cardiac surgeon, cardiologist, and anesthesiologist, during which the patient's co-morbidities and the context in which the shock occurred were taken into consideration. This "SHOCK-TEAM" also took into account the characteristics of the failures to be replaced (degree of left and/or right cardiac dysfunction, degree of hypoxemia) to guide the choice of the device to be implanted. The ECLS could be implanted peripherally, with in the majority of cases a femoral-femoral cannulation, more rarely a femoral-axillary or central cannulation. The increase in LV afterload was defined by the occurrence of clinical and/or radiological signs of acute lung oedema on the one hand, and on the other hand, on echocardiography, by the observation of LV dilatation accompanied by functional mitral insufficiency or even sludge in the left cavities. The 2.5 and CP pumps could be implanted either percutaneously by the femoral artery or surgically by the axillary artery. The 5.0 pump was implanted surgically at the axillary level only. The "ECMELLA" group consisted of patients assisted by the combination of ECLS and IMPELLA[®], the "ECLS Alone" group by patients assisted by ECLS alone. The combination of IMPELLA[®] and ECLS could be simultaneous ("Simultaneous ECMELLA") or sequential ("Sequential ECMELLA").

Patient management under circulatory support

The patients included were all admitted to the Acquired Heart Disease ICU (Intensive Care Unit). Adjustment of the level of circulatory support (ECLS and IMPELLA[®]) and the dosage of inotropic and vasopressor drugs was guided by the hemodynamic assessment of the patients, assessed on clinical examination, analysis of scope parameters (Electrocardiogram, monitoring

of systemic and pulmonary pressures (Swan-Ganz catheter), monitoring of peripheral oxygen saturation (SpO₂), on biological tests (arterial and venous gasometry allowing in particular the monitoring of blood sugar and SvO₂, renal and hepatic assessment and BNP (Brain Natriuretic Peptide) dosage), and on the results of echocardiography (evaluation of myocardial recovery, search for dilatation of the cardiac cavities, search for thrombus, study of the functionality of the valves, verification of the position of the MCS devices (ECLS admission cannula, position of the IMPELLA[®] catheter)). Oxygenation adjustment was based on clinical assessment, SpO₂ monitoring by positioning the sensor on the right upper limb, and PaO₂ analysis on arterial gazometry, placing the sampling site also on the right upper limb, in order to detect early onset of cerebral hypoxemia that may potentially occur in patients with damaged lung with effective ejection through the aortic valve by myocardial recovery or placement of an IMPELLA[®]. This monitoring was supplemented in sedated patients by monitoring of cerebral Near-Infrared Spectroscopy (NIRS).

Weaning

The therapeutic orientation of each patient (weaning and MCS removal (bridge-to-recovery), transplantation (bridge-to-transplantation), implantation of LVAD (bridge-to-LVAD)) was the subject of regular multidisciplinary discussion, and was established taking into account age, comorbidities and social environment, clinical history, hemodynamic evolution in ICU, and the occurrence of possible intercurrent complications.

ECLS and IMPELLA[®] could be removed at the same time or delayed over several days, either one first. In our analysis, we do not differentiate according to the sequence of explantation. In patients on ECLS alone or ECMELLA progressing to refractory isolated left ventricular dysfunction, a switch to support with IMPELLA[®] 5.0 alone was made whenever possible. Patients on ECLS alone were considered weaned from MCS when they had a stable haemodynamic state without haemostasis disorder and without clinico-biological signs of

peripheral hypoperfusion under low levels of support (flow rate less than 2.5 L/min), low doses of inotropes and vasopressors (dobutamine < 2.5 gamma/kg/min, milrinone < 0.2 gamma/kg/min, norepinephrine < 0.1 gamma/kg/min, epinephrine < 0.1 gamma/kg/min), and evidence for myocardial recovery on echocardiography (subaortic TVI > 12 cm and/or EF >30%) and pulmonary artery catheter evaluation (Cardiac Index > 2.5 L/min/m², PCWP < 15 mmHg, SvO₂ > 65%). Patients on IMPELLA[®] alone were considered to be weaned from mechanical support when they had a stabilized hemodynamic state at rest or even during exercise (walking, cycling) at reduced pump performance at P2 for more than 5 days, and there was evidence of myocardial recovery on echocardiography (subaortic TVI > 12 cm) and pulmonary artery catheter evaluation (Cardiac Index > 2.5 L/min/m², PCWP < 15 mmHg, SvO₂ > 65%).

Adjuvant Therapies

The vast majority of patients benefited from inotropic and vasopressor support prior to the installation of circulatory support. Some of these treatments were continued after implantation. The drugs used were norepinephrine, dobutamine, milrinone and adrenaline. For associated right heart failure, some patients received inhaled nitric oxide. All ECLS-only subjects were curatively anticoagulated with a continuous infusion of unfractionated heparin. Those on ECMELLA received, in addition to this therapy, anticoagulation of IMPELLA[®] via the purge system with unfractionated heparin diluted in glucose serum. Anticoagulation was monitored by antiXa activity, with targets ranging from 0.3 to 0.4 IU/mL.

Data collection

The data collected for the period prior to the implantation of the support were as follows : general characteristics of the patients, indication for the support, occurrence of cardiovascular arrest prior to the implantation of the support, type of support, troponin, BNP, lactate, transaminases, bilirubin, prothrombin level.

Outcomes

The primary endpoint was ICU mortality. The secondary endpoints were complications under MCS, length of ICU and hospital stay, patient outcomes (weaning and MCS removal (bridge-to-recovery), bridge-to-LVAD (Left Ventricular Assist Device), bridge-to-transplantation) and 6-month survival. Patient weaning was defined as an alive patient neither assisted nor transplanted 7 days after MCS removal.

Statistical methods

Qualitative variables were expressed in numbers and percentages. Their comparison was made with the Fisher exact test or the Chi² test, depending on the application conditions. Continuous quantitative variables were expressed as the median associated with their interquartile range. They were compared with a Student's test or a non-parametric Wilcoxon-Mann-Whitney test, depending on whether the variable being compared had a normal distribution or not. Comparisons of the continuous quantitative variables according to 3 groups were carried out with the non-parametric Kruskal-Wallis test.

Comparisons were first made between patients on ECLS alone versus patients on ECMELLA and then between patients on ECLS alone versus patients on ECMELLA implanted simultaneously versus patients on ECMELLA implanted sequentially. In the event of a significant difference in the overall test, a post-hoc analysis was performed using the ECLS alone group as a reference. In this case, the inflation of the alpha risk was taken into account and the p-values corrected with the Hochberg correction method. The normality of the distributions was evaluated graphically with histograms and confirmed statistically with the Kolmogorov-Smirnov test. Statistical significance was defined by a p-value less than or equal to 0.05. The analyses were performed with R software version 3.5.1.

Results

Patients

Of the 332 patients admitted to our ICU unit for refractory cardiogenic shock requiring to MCS between January 2011 and June 2018, 140 were included in our study (Figure 1). Eighty-two patients (58.6%) were treated with ECLS alone (ECLS Alone group), and 58 patients (41.4%) were treated with a combination of ECLS and IMPELLA[®] (ECMELLA group). In the latter group, 30 subjects (52%) were implanted immediately with dual support (Simultaneous ECMELLA) while 28 subjects (48%) were implanted sequentially (Sequential ECMELLA) (Figure 2). In the latter group, ECLS was the first MCS implanted in 20 (71%) patients.

Descriptive data

The characteristics of patients in the ECLS Alone and ECMELLA groups (regardless of sequence) are detailed in Table 1. The two populations were comparable in terms of age, anthropometric data and co-morbidities, with the exception of a history of vascular pathology, which was significantly more frequent in the ECLS Alone group (57.3% versus 10.5%, $p<0.001$). A significantly higher proportion of males was also observed in these patients assisted by ECLS alone (88% versus 69%, $p=0.01$). The "ischemic" etiology of cardiogenic shock was significantly more frequent in the ECMELLA group (65.5% versus 40.2%, $p=0.001$), with a parallel increase in troponin (242 ng/mL [31 - 421] versus 6.6 ng/mL [1 - 48], $p<0.001$). Note that the median value of the SAPSII severity score was comparable in both groups (66 [57 - 83] versus 66 [46 - 83], $p=0.36$). A trend towards a higher proportion of patients having had a cardiac arrest prior to the implantation of MCS was observed in the ECLS Alone group (57.3% versus 41.4%, $p=0.06$). The characteristics of MCS are described in Table 2. A large proportion of patients were cannulated by the femoral-femoral route.

In the ECMELLA group, IMPELLA[®] 5.0 was the predominantly implanted model (67.2% of cases) and this predominant proportion was found in the Sequential and Simultaneous

ECMELLA groups. The use of a hybrid ECLS was more frequent in the ECMELLA group. The median duration of MCS of all types was 7 days [4 - 14] and was significantly shorter in the ECLS Alone group (5 days [3 - 7] versus 14 days [8 - 20], $p < 0.001$). However, the duration of ECLS support in patients treated exclusively with ECLS or those treated with ECMELLA was comparable. In the latter group, the median duration of support with IMPELLA[®] alone was 7 days [3 - 13.8], while a combination of the two was used for 4.5 days [1 - 7].

Outcome data

Analysis of the frequency of occurrence of thromboembolic or hemorrhagic complications showed no significant difference between the two groups ECLS Alone and ECMELLA (Table 3) regardless of the simultaneous or sequential implantation sequence (Table 4).

Patient outcomes following the implantation of MCS are summarized in Table 3. MCS was successfully weaned in 47 patients (57.3%) in the ECLS Alone group versus 23 (39.7%) in the ECMELLA group, ($p = 0.04$). Thus, a higher proportion of patients in the ECLS Alone group discharged from ICU alive and weaned of any MCS (53.7% versus 32.8%, $p = 0.01$). Mortality in ICU was comparable between the ECLS Alone group and ECMELLA (35.4% versus 39.7%, $p = 0.61$). Of the total cohort studied, 63 patients (45%) were alive and weaned from any MCS (bridge-to-recovery), 18 (12.9%) implanted with long term left mono-ventricular support (bridge-to-LVAD), and 7 (5%) have been transplanted (bridge-to-transplantation). A higher proportion of patients in the ECMELLA group were switched to LVAD (22.1% versus 6.1%, $p = 0.005$). The proportion of patients discharged from ICU with a heart transplant following MCS was comparable between the two groups (4.9% versus 5.2%, $p = 0.99$). Table 6 presents patient's outcomes according to the etiology of cardiogenic shock. Patients implanted for myocardial infarction were weaned less frequently at ICU discharge than those implanted for myocarditis or acute decompensated heart failure.

Temporality analysis

The temporality of the ECMELLA implantation does not seem to have influenced the overall duration of support, which remains significantly longer in the ECMELLA group, whether the MCS were implanted simultaneously or sequentially. There were no significant differences in ICU mortality whether the combination of MCS was done simultaneously or sequentially (Table 4). However, in the Sequential ECMELLA group, the proportion of weaned and live patients discharged from ICU was significantly lower compared to the ECLS-only group but remained comparable to this group if the combination of MCS had been implanted simultaneously. Similarly, the proportion of alive patients at ICU discharge with LVAD was significantly higher in the sequential ECMELLA group (Table 4). At 6 months, the temporality of implantation did not seem to influence mortality, which was comparable between the three groups.

Discussion

Key results

This study shows that : 1) in patients suffering from refractory cardiogenic shock, the use of IMPELLA[®] implantation in combination with ECLS does not improve the prognosis in ICU and at 6 months compared to ECLS alone, 2) the temporality of the implantation of the MCS combination does not seem to influence these results, 3) sequentially implanted ECMELLA is associated with less weaning from MCS and more frequent use of LVAD, which may be indicative of more pronounced myocardial failure in the initial phase or revealed during the ICU stay.

The aim of our work was to study the prognostic impact of the association of an IMPELLA[®] with an ECLS, and the effect of association temporality, which could be simultaneous or sequential. IMPELLA[®] is an interesting device, as blood is ejected antegrade at the root of the aorta, thus improving coronary perfusion while reducing the left ventricular afterload. It therefore counterbalances the deleterious effects of peripheral ECLS on left ventricular afterload. Nevertheless, this work does not demonstrate an improvement in survival in ICU or at 6 months in patients benefiting of the ECMELLA association, but it does reveal that sequential implantation is associated with less MCS weaning and removal and more use of LVAD.

Pappalardo et al. (27) as well as Patel et al. (28) reported higher hospital discharge mortality figures, and a significant difference between their ECLS alone and ECMELLA groups, with respectively 78% and 57% mortality in the first study, 74% and 48% in the second. The Akanni study (36) reports no difference in mortality between their ECLS alone group and the equivalent of our ECMELLA group with respectively 57.7% and 62.1% mortality. These discrepancies with the literature can certainly be explained by the low number of patients studied and the variable medical practices according to the teams, particularly with regard to the strategy of indication and management of MCS. Thus, in the study published by Pappalardo et al (27), 19%

of patients were assisted by ECMELLA for acute myocarditis, compared to 7% in our study. In Akanni's study (36), 47.6% were implanted with an MCS in post-cardiotomy or post-heart transplantation.

Interpretation

The absence of a significant difference in ICU mortality between our two groups should certainly not lead to the conclusion that IMPELLA[®] in combination with ECLS is of no value. On the contrary, the combination of IMPELLA[®] and ECLS to relieve LV improves the survival of patients in this group, most of whom are being treated for myocardial infarction and who have a definite benefit to be gained from relieving an ischemic left ventricle.

Analysis of the fate of alive patients in the Pappalardo study (27) found no significant difference between their ECLS alone and ECMELLA groups with respectively 26% and 38% of patients alive and weaned at hospital discharge ($p=0.3$), 9.5% and 19% of patients alive and implanted with an LVAD ($p=0.5$), these data being consistent with those of the Patel study (28). This contrasts with Akanni's study (36) which showed that patients in the IMPELLA[®] to ECLS+IMPELLA[®] group were more frequently implanted with an LVAD than patients in the ECLS group alone (66.7% versus 25.5%). To our knowledge, Mourad (35) and Akanni's (36) studies are the only ones to have investigated the temporality of MCS implantation, but in a different way from ours : in patients with dual MCS, ECLS and IMPELLA[®] were implanted sequentially, and group membership depended on the first MCS implanted.

Temporality seemed to influence the outcome of patients discharged from ICU (Table 4). Patients in the ECLS Alone and Simultaneous ECMELLA groups were more frequently weaned and alive on discharge than patients in the Sequential ECMELLA group and less frequently implanted with an LVAD. The question of patient severity between these three groups is worth asking. However, there were no significant differences for SAPSII score, pre-implantation lactate, occurrence of prior cardiac arrest, and indication for MCS (Table 4). The Sequential

ECMELLA group probably consisted of patients whose left ventricular function worsened secondarily, justifying the implantation of an IMPELLA[®] in addition to ECLS, in order to relieve failing LV and whose increase in afterload on ECLS was poorly tolerated. The more pejorative outcome of the patients in the Sequential ECMELLA group raises the question of the timing of the IMPELLA[®] implantation in addition to ECLS: was it too late, too early and with complications, or were the patients initially more severe ?

The characteristics of our population are similar to those of similar studies (38). In our work, MCS was implanted in 50.7% of cases in patients with refractory cardiogenic shock complicating a myocardial infarction, which is consistent with the series of Pappalardo et al. (27), where temporary circulatory support in this context is found in 48% of cases. In other series encompassing a larger patient population, managed for medically induced cardiogenic shock or occurring post-cardiotomy, the indication for MCS for acute coronary syndrome with refractory shock represents less than one third of cases (28,39-43). In our population, the indication for MCS for myocardial infarction was significantly more frequent in the ECMELLA group than in the ECLS Alone group. This difference may be explained by the high frequency of damage to the left coronary network in myocardial infarction resulting in refractory cardiogenic shock, where severe left heart dysfunction most often justifies the use of IMPELLA[®] in combination with ECLS to discharge LV. The SAPSII score (66 [51 - 83]) of our population was higher than in other works where it was close to 50-60 (40,41). The results observed on the lactate level before the implantation of the MCS and the frequency of occurrence of pre-MCS cardio-circulatory arrest (50.7% of cases) are close to those from other studies (27,28) with a comparable population, but more distant from those of other studies (40) that included in the analysis the patients assisted in post-cardiotomy, who report a lower lactate level and a lower proportion of patients with cardio-circulatory arrest before the implantation of MCS. The maximum value of troponin prior to MCS implantation was significantly higher in the ECMELLA group than in the ECLS Alone group. This may be explained by the majority

indication of MCS for myocardial infarction in the ECMELLA group. Three-group analysis reveals, probably for the same reason, that the maximum pre-MCS troponin is significantly higher in the Simultaneous ECMELLA and Sequential ECMELLA groups than in the ECLS Alone group.

In our work, the median value of the total duration of MCS in the ECLS Alone group was close to that reported in the literature (28,38,39,42). It was also significantly lower than in the ECMELLA group. This difference can probably be explained by the management strategy adopted in our department for double-assisted patients, which consists in weaning them from ECLS as a priority and engaging them over several days in a rehabilitation phase on IMPELLA® alone. Our objective is to allow time for the ventricular remodeling phase under conditions of optimal LV discharge for better preparation for weaning from MCS in patients whose myocardium is recovering, and to test the eligibility for implantation of LVAD in those high levels of IMPELLA® performance due to persistent severe LV dysfunction. Taking into account the strategy for the indication of MCS in our department, patients in the ECMELLA group, for whom the combination of IMPELLA® and ECLS was necessary, are subjects whose left ventricular function was probably more severely impaired than that of patients in whom such a combination of MCS was not retained. It is therefore consistent to observe that in the ECMELLA group, patients in the ECMELLA group were less frequently weaned from ICU and more frequently implanted with LVAD than in the ECLS Alone group.

Results presented in Table 6 corroborate these assumptions. Patients implanted for myocardial infarction were more frequently dead and less frequently weaned than those implanted for myocarditis or acute decompensated heart failure. These results are therefore consistent with a more negative prognosis for ischemic etiologies.

Concerning complications that may be related to MCS, 41.4% of all patients developed a major haemorrhage requiring transfusion, a result comparable to the meta-analysis by Cheng et al

(34), which included 20 studies and 1866 patients, of whom 40.8% had suffered a major haemorrhage.

In our cohort as a whole, 25.7% of patients were returned to the operating room, mainly for control of a major haemorrhage, compared with 41.9% in the study by Cheng et al (34). In our study, 10% of patients presented with acute peripheral ischemia (upper or lower limb, digestive ischemia) versus 16.9% in the Cheng et al. study (34) (lower limb ischemia only). This difference could be explained by different techniques for monitoring and infusion of the lower limbs according to the teams.

In general, it is important to bear in mind that the different studies on the combination of IMPELLA® and ECLS represent relatively small number of patients, with very different indications for MCS with different medical practices in different centers, making comparisons between studies relatively difficult.

Limitations

Our work had several positive points. Firstly, it was large (140 patients), given the rarity of refractory cardiogenic shock, making it one of the largest cohorts studying the combination of ECLS and IMPELLA®. Next, the indications, although only medical, were relatively diverse, and the patients were comparable in terms of initial severity (cardio-circulatory arrest before implantation, lactate, SAPSII score). We also had little missing data, with only 2% lost to follow-up at 6 months. However, we must point out some limitations regarding the robustness of our work. First, it was a retrospective single-center study. These characteristics could induce a collection bias but also a confusion bias, as we had only included patients who were hospitalized in the same department, cared for by one and the same medical team. The number of patients, although important in this pathology, is nevertheless low from a statistical point of view. A lack of power could result. Then, the evaluation of the initial seriousness of the patients by the SAPSII score, lactate, the occurrence of a prior cardiac arrest could be discussed. The

"intrinsic" severity of the patients was probably best represented by the indication for MCS. These indications, quite diverse, could also induce a confusion bias. Finally, we were unable to collect reliable data on ventilation, even though the effect of a left discharge could influence it.

Conclusion

The study of the prognostic impact of the combination of ECLS and IMPELLA[®] versus ECLS alone found no significant difference in mortality. However, it did show less frequent weaning and removal from ACT and more use of LVAD when the combination of ECLS and IMPELLA[®] was performed sequentially. The retrospective and monocentric nature of our work leads to limits of interpretation. These results have to be confirmed by prospective studies.

References

1. 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*. déc 2015;5(1):17.
2. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017
3. 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*. 14 juill 2016;37(27):2129-200.
4. Khalid L, Dhakam SH. A review of cardiogenic shock in acute myocardial infarction. *Curr Cardiol Rev*. févr 2008;4(1):34-40.
5. Werdan K, Gielen S, Ebelt H, Hochman JS. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J*. janv 2014;35(3):156-67.
6. Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiopulmonary Disease in Adults. *J Am Coll Cardiol*. juill 2014;63(25):2769-78.
7. Aiyagari RM, Rocchini AP, Remenapp RT, Graziano JN. Decompression of the left atrium during extracorporeal membrane oxygenation using a transeptal cannula incorporated into the circuit. *Crit Care Med*. oct 2006;34(10):2603-6.
8. Rupperecht L, Flörchinger B, Schopka S, Schmid C, Philipp A, Lunz D, et al. Cardiac decompression on extracorporeal life support: a review and discussion of the literature. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. déc 2013;59(6):547-53.
9. Combes A, Leprince P, Luyt C-E, Bonnet N, Trouillet J-L, Léger P, et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med*. mai 2008;36(5):1404-11.

10. Barbone A, Malvindi PG, Ferrara P, Tarelli G. Left ventricle unloading by percutaneous pigtail during extracorporeal membrane oxygenation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* sept 2011;13(3):293-5.
11. Ouattara A, Rémy A, Quessard A. ExtraCorporeal Life support for refractory cardiogenic shock: “An efficient system support of peripheral organs more than real ventricular assist device...”. *Anaesth Crit Care Pain Med.* juin 2018;37(3):195-6.
12. Bavaria JE, Ratcliffe MB, Gupta KB, Wenger RK, Bogen DK, Edmunds LH. Changes in Left Ventricular Systolic Wall Stress during Biventricular Circulatory Assistance. *Ann Thorac Surg.* mai 1988;45(5):526-32.
13. Kawashima D, Gojo S, Nishimura T, Itoda Y, Kitahori K, Motomura N, et al. Left Ventricular Mechanical Support with Impella Provides More Ventricular Unloading in Heart Failure Than Extracorporeal Membrane Oxygenation: *ASAIO J.* mai 2011;57(3):169-76.
14. Moller-Helgestad OK, Hyldebrandt JA, Banke A, Rud CS, Udesen NLJ, Linde L, et al. Impella CP or VA-ECMO in profound cardiogenic shock: left ventricular unloading and organ perfusion in a large animal model. *EuroIntervention* 2019.
15. Truby LK, Takeda K, Mauro C, Yuzefpolskaya M, Garan AR, Kirtane AJ, et al. Incidence and Implications of Left Ventricular Distention During Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. juin 2017;63(3):257-65.
16. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Armstrong PW, Welsh RC, McAlister FA. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 6 janv 2009;53(1):13-20.
17. Ro SK, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Extracorporeal life support for cardiogenic shock: influence of concomitant intra-aortic balloon counterpulsation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* août 2014;46(2):186-92; discussion 192.

18. Quessard A, Cadier G, Imbault J, Rey J, Pernet M, Ouattara A. Assistance ventriculaire gauche par Impella® : indications, gestion et complications. *Médecine Intensive Réanimation*. 1 mars 2019;28(2):114-25.
19. Dangas GD, Kini AS, Sharma SK, Henriques JPS, Claessen BE, Dixon SR, et al. Impact of Hemodynamic Support With Impella 2.5 Versus Intra-Aortic Balloon Pump on Prognostically Important Clinical Outcomes in Patients Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention (from the PROTECT II Randomized Trial). *Am J Cardiol*. janv 2014;113(2):222-8.
20. Vecchio S, Chechi T, Giuliani G, Lilli A, Consoli L, Spaziani G, et al. Use of Impella Recover 2.5 left ventricular assist device in patients with cardiogenic shock or undergoing high-risk percutaneous coronary intervention procedures: experience of a high-volume center. *Minerva Cardioangiol*. août 2008;56(4):391-9.
21. Mastroianni C, Bouabdallaoui N, Leprince P, Lebreton G. Short-term mechanical circulatory support with the Impella 5.0 device for cardiogenic shock at La Pitié-Salpêtrière. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. févr 2017;6(1):87-92.
22. Gaudard P, Mourad M, Eliet J, Zeroual N, Culas G, Rouvière P, et al. Management and outcome of patients supported with Impella 5.0 for refractory cardiogenic shock. *Crit Care*. déc 2015;19(1):363.
23. Engström AE, Cocchieri R, Driessen AH, Sjauw KD, Vis MM, Baan J, et al. The Impella 2.5 and 5.0 devices for ST-elevation myocardial infarction patients presenting with severe and profound cardiogenic shock: the Academic Medical Center intensive care unit experience. *Crit Care Med*. sept 2011;39(9):2072-9.
24. Batsides G, Massaro J, Cheung A, Soltesz E, Ramzy D, Anderson MB. Outcomes of Impella 5.0 in Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg*. juill 2018;13(4):254-60.
25. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S, Tran HA, Epps KC, et al. Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. avr 2019;73(13):1659-69.

26. Taleb I, Koliopoulou AG, Tandar A, McKellar SH, Tonna JE, Nativi-Nicolau J, et al. Shock Team Approach in Refractory Cardiogenic Shock Requiring Short-Term Mechanical Circulatory Support: A Proof of Concept. *Circulation*. 2 juill 2019;140(1):98-100.
27. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Schrage B, Contri R, Soeffker G, et al. Concomitant implantation of Impella® on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(3):404-12.
28. Patel SM, Lipinski J, Al-Kindi SG, Patel T, Saric P, Li J, et al. Simultaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Percutaneous Left Ventricular Decompression Therapy with Impella Is Associated with Improved Outcomes in Refractory Cardiogenic Shock. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2019;65(1):21-8.
29. Giuliani L, Archilletti F, Rossi S, Maddestra N. Impella CP and Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenator as a sequential add-on combination circulatory support in ST-segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv*. nov 2019;20(11S):60-2.
30. Sayed S, Schimmer C, Shade I, Leyh R, Aleksic I. Combined pulmonary and left ventricular support with veno-pulmonary ECMO and impella 5.0 for cardiogenic shock after coronary surgery. *J Cardiothorac Surg*. 22 mai 2017;12(1):38.
31. Meani P, Gelsomino S, Natour E, Johnson DM, Rocca H-PBL, Pappalardo F, et al. Modalities and Effects of Left Ventricle Unloading on Extracorporeal Life support: a Review of the Current Literature. *Eur J Heart Fail*. 2017;19 Suppl 2:84-91.
32. Beurtheret S, Mordant P, Pavie A, Leprince P. Impella and extracorporeal membrane oxygenation: a demanding combination. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. juin 2012;58(3):291-3.
33. Koeckert MS, Jorde UP, Naka Y, Moses JW, Takayama H. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Card Surg*. nov 2011;26(6):666-8.
34. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock

- and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg.* févr 2014;97(2):610-6.
35. Mourad M, Gaudard P, De La Arena P, Eliet J, Zeroual N, Rouvière P, et al. Circulatory Support with Extracorporeal Membrane Oxygenation and/or Impella for Cardiogenic Shock During Myocardial Infarction: ASAIO J. 2018;64(6):708-14.
 36. Akanni OJ, Takeda K, Truby LK, Kurlansky PA, Chiuzan C, Han J, et al. EC-VAD: Combined Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Percutaneous Microaxial Pump Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J.* 2019;65(3):219-26.
 37. Toulouse E, Masseguin C, Lafont B, McGurk G, Harbonn A, A Roberts J, et al. French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37(6):607-14.
 38. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J.* 1 sept 2015;36(33):2246-56.
 39. Smith M, Vukomanovic A, Brodie D, Thiagarajan R, Rycus P, Buscher H. Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *Crit Care* 2017.
 40. García-Gigorro R, Renes-Carreño E, Pérez-Vela JL, Marín-Mateos H, Gutiérrez J, Corrés-Peiretti MA, et al. Mechanical support with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO-VA): Short-term and long-term prognosis after a successful weaning. *Med Intensiva.* déc 2017;41(9):513-22.
 41. Peigh G, Cavarocchi N, Keith SW, Hirose H. Simple new risk score model for adult cardiac extracorporeal membrane oxygenation: simple cardiac ECMO score. *J Surg Res.* oct 2015;198(2):273-9.
 42. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care.* déc 2016;6(1):97.
 43. Koerner MM, Harper MD, Gordon CK, Horstmanshof D, Long JW, Sasevich MJ, et al. Adult cardiac veno-arterial extracorporeal life support (VA-ECMO): prevention and management of acute complications. *Ann Cardiothorac Surg.* janv 2019;8(1):66-75.

Figure 1 : Flow-chart

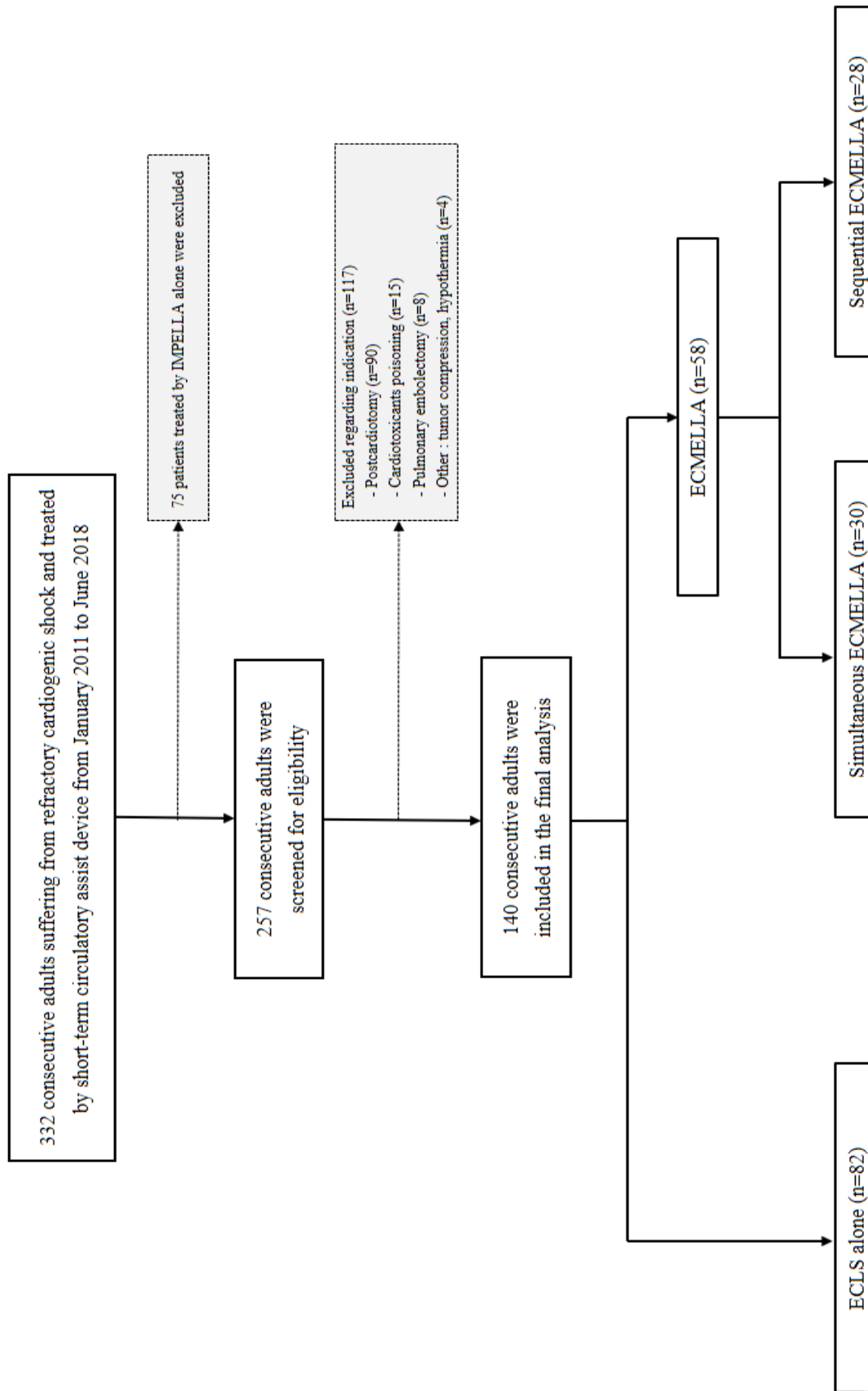


Table 1. Baseline characteristics of patients before MCS implantation : ECLS Alone (n=82) or ECMELLA (n=58)

	All patients	ECLS alone	ECMELLA	p-value	Missing data %
Age, years	54 [49 - 62]	57 [49 - 63]	54 [46- 60]	0.17	
Sex, Male	112 (80)	72 (88)	40 (69)	0.01	
Weight, kg	75 [65 - 87]	79 [70 - 88]	72 [60 - 85]	0.04	11%
Height, cm	175 [169 - 180]	175 [170 - 182]	174 [165 - 178]	0.04	13%
Comorbidities :					
Hypertension	52 (37.4)	27 (32.9)	25 (43.9)	0.19	1%
Diabetes	20 (14.4)	12 (14.6)	8 (14.0)	0.92	1%
Smoke	49 (35.3)	25 (30.5)	24 (42.1)	0.16	1%
Hypercholesterolemia	37 (26.6)	21 (25.6)	16 (28.0)	0.75	1%
Vascular disease	53 (38.1)	47 (57.3)	6 (10.5)	<0.001	
SAPSH Score	66 [51 - 83]	66 [57 - 83]	66 [46 - 83]	0.36	
Prior cardiac arrest	71 (50.7)	47 (57.3)	24 (41.4)	0.06	
Laboratory tests :					
Troponin, ng.mL ⁻¹	35.6 [2 - 224]	6.6 [1 - 48]	242 [31 - 421]	<0.001	
Lactate, mmol.L ⁻¹	7.3 [3.1 - 11.3]	6.8 [3.2 - 11.2]	7.9 [3.2 - 11.2]	0.93	1%
BNP, ng.L ⁻¹	819 [271 - 1482]	922 [291 - 1425]	747 [208 - 1617]	0.54	15%
TGP, UI.L ⁻¹	138 [57 - 347]	130 [45 - 300]	139 [70.8 - 436]	0.07	2%
Bilirubin, μmol.L ⁻¹ ,	19 [11 - 30.3]	22 [11 - 33]	18 [11 - 27]	0.33	3%
Prothrombin ratio, %	59 [46 - 75]	59 [47 - 76]	59 [44 - 74]	0.56	4%
Etiology of cardiogenic shock :					

AMI	71 (50.7)	33 (40.2)	38 (65.5)	0.001
ADHF	59 (42.1)	43 (52.4)	16 (27.6)	<0.001
Myocarditis	10 (7.14)	6 (7.3)	4 (6.9)	1

Data are expressed as median or interquartile range [IQR] or % (number of patients). P-value refers to between groups comparison. SAPSII : Simplified Acute Physiology Score. BNP : Brain Natriuretic Peptide. TGP : Transaminase-Glutamate-Pyruvate. AMI : Acute Myocardial Infarction. ADHF : Acute Decompensated Heart Failure

Table 2. Characteristics of MCS for ECLS Alone patients (n=82) and ECMELLA patients (n=58)

	All patients	ECLS alone	ECMELLA	p-value
ECLS type :				
Peripheral	131 (93.6)	76 (92.7)	55 (94.8)	0.93
Central	6 (4.3)	4 (4.9)	2 (3.5)	
RA-PA	3 (2.1)	2 (2.4)	1 (1.7)	
Hybrid ECLS	15 (10.7)	4 (4.9)	11 (18.9)	0.01
Support duration :				
ECLS, days	5 [3 - 8]	5 [3 - 7]	5 [3 - 8]	0.57
Total, days	7 [4 - 14]	5 [3 - 7]	14 [8 - 20]	<0.001

Data are expressed as median or interquartile range [IQR] or % (number of patients). P-value refers to between groups comparison. No missing data. ECLS : Extracorporeal Life Support. RA-PA : Right Atrium – Pulmonary Artery.

Table 3. Clinical outcomes and complications for ECLS Alone patients (n=82) and ECMELLA patients (n=58)

	All patients	ECLS alone	ECMELLA	p-value	Missing data %
Complications :					
Impella thrombosis	3 (5.2)	-	3 (5.2)		
ECLS thrombosis	11 (7.9)	8 (9.8)	3 (5.2)	0.50	
Bleeding	58 (41.4)	35 (42.7)	23 (39.7)	0.72	
Surgical re-exploration	36 (25.7)	22 (26.8)	14 (24.1)	0.72	
Peripheral ischemia ¹	14 (10)	8 (9.8)	6 (10.3)	0.91	
Cerebrovascular stroke	10 (7.1)	5 (6.1)	5 (8.6)	0.81	
Renal replacement therapy	86 (61.4)	50 (60.1)	36 (62.0)	0.90	
ICU length of stay, days	16 [7 - 31]	13.5 [6 - 29]	18 [8 - 45]	0.09	
Hospital stay duration, days	30 [10 - 65]	28 [11 - 50]	39 [10 - 80]	0.24	3 %
Weaning of TMCS	70 (50)	47 (57.3)	23 (39.7)	0.04	
Destination on ICU discharge :					
Dead	52 (37.1)	29 (35.4)	23 (39.7)	0.61	
Weaned and alive	63 (45)	44 (53.7)	19 (32.8)	0.01	
LVAD and alive	18 (12.9)	5 (6.1)	13 (22.1)	0.005	
Alive at 6 months	77 (56.2)	50 (60.9)	27 (49.1)	0.17	2 %

Data are expressed as median or interquartile range [IQR] or % (number of patients). P-value refers to between groups comparison. ECLS : Extracorporeal Life Support. ¹: excluding cerebral stroke. ICU : Intensive Care Unit. TMCS : Temporary Mechanical Support. LVAD : Left Ventricular Assist Device.

Table 4. Characteristics comparison between ECLS Alone patients (n=82), Simultaneous ECMELLA patients (n=30), Sequential ECMELLA patients (n=28)

	ECLS alone	Simultaneous ECMELLA	Sequential ECMELLA	p-value	Missing data %
SAPSII Score	66 [57 - 83]	71 [50 - 84]	63 [46 - 77]	0.50	
Prior cardiac arrest	47 (57.3)	14 (46.7)	10 (35.7)	0.13	
Laboratory tests before support :					
Max. troponin, ng.L ⁻¹	6.6 [1 - 48]	158.5 [20 - 331]*	311 [37 - 591]*	<0.001	
Max. lactate, mmol.L ⁻¹	6.8 [3.2 - 11.2]	8.6 [5.3 - 11]	6.0 [1.1 - 11.4]	0.33	1 %
BNP, ng.L ⁻¹	922 [291 - 1425]	495 [108 - 1010]	976 [389 - 1831]	0.20	15 %
Etiology of cardiogenic shock :					
AMI	33 (40.2)	20 (66.7)	18 (64.3)	0.013	
ADHF	43 (52.4)	8 (26.7)	8 (28.6)	0.013	
Myocarditis	6 (7.3)	2 (6.7)	2 (7.1)	1.000	
ECLS type :					
Peripheral	76 (92.7)	30 (100)	25 (89.3)	0.51	
Central	4 (4.9)	0 (0)	2 (7.1)		
RA-PA	2 (2.4)	0 (0)	1 (3.6)		
Hybrid ECLS	4 (4.9)	8 (26.7)*	3 (10.7)	0.001	
Support duration :					
ECLS, days	5 [3 - 7]	5 [2 - 7]	6 [4 - 11]	0.29	
Total, days	5 [3 - 7]	14 [8 - 20]*	15 [8 - 20]*	<0.001	

Data are expressed as median or interquartile range [IQR] or % (number of patients). P-value refers to between groups comparison. SAPSII : Simplified Acute Physiology Score. BNP : Brain Natriuretic Peptide. AMI : Acute Myocardial Infarction. ADHF : Acute Decompensated Heart Failure. ECLS : Extracorporeal Life Support. ¹ : excluding cerebral stroke. ICU : Intensive Care Unit. TMCS : Temporary Mechanical Support. LVAD : Left Ventricular Assist Device. * : p<0.05 versus ECLS Alone group

Table 5. Outcomes comparison between ECLS Alone patients (n=82), Simultaneous ECMELLA patients (n=30), Sequential ECMELLA patients (n=28)

	ECLS alone	Simultaneous ECMELLA	Sequential ECMELLA	p-value	Missing data %
Complications :					
Impella thrombosis	-	2 (6.7)	1 (3.6)		
ECLS thrombosis	8 (9.8)	2 (6.7)	1 (3.6)	0.76	
Bleeding	35 (42.7)	14 (46.7)	9 (32.1)	0.50	
Surgical re-exploration	22 (26.8)	7 (23.3)	7 (25)	0.93	
Peripheral ischemia ¹	8 (9.8)	4 (13.3)	2 (7.1)	0.80	
Cerebrovascular stroke	5 (6.1)	4 (13.3)	1 (3.6)	0.38	
ICU stay duration, days	14 [6 - 29]	16 [8 - 30]	25 [13 - 56]	0.06	
Hospital stay duration, days	28 [11 - 50]	23 [10 - 58]	67 [13 - 83]	0.24	3 %
Renal replacement therapy	50 (60.9)	16 (53.3)	20 (71.4)	0.36	
Weaning of TMCS	47 (57.3)	14 (46.7)	9 (32.1)	0.07	
Destination on ICU discharge :					
Dead	29 (35.4)	12 (40)	11 (39.3)	0.87	
Weaned and alive	44 (53.7)	13 (43.3)	6 (21.4)*	0.01	
LVAD and alive	5 (6.1)	4 (13.3)	9 (32.1)*	0.002	
Alive at 6 months	50 (60.9)	15 (53.6)	12 (44.4)	0.31	

Data are expressed as median or interquartile range [IQR] or % (number of patients). P-value refers to between groups comparison. ECLS : Extracorporeal Life Support. ICU : Intensive Care Unit. TMCS : Temporary Mechanical Support. LVAD : Left Ventricular Assist Device. * : p<0.05 versus ECLS Alone group.

Table 6. Outcomes according to etiology of cardiogenic shock : AMI (n= 71), myocarditis (n=10), ADHF (n=59).

	AMI	Myocarditis	ADHF	p-value	Missing data %
Destination on ICU discharge :					
Dead	32 (45.1)	1 (10)	19 (32.2)	0.06	
Weaned and alive	26 (36.7)	9 (90)*	28 (47.5)	0.005	
Transplanted and alive	2 (2.8)	0 (0)	5 (8.5)	0.36	
LVAD and alive	11 (15.5)	0 (0)	7 (11.9)	0.49	
Alive at 6 months	34 (48.6)	9 (90)*	34 (59.7)	0.03	2%

Data are expressed as % (number of patients). P-value refers to between groups comparison. AMI : Acute Myocardial Infarction. ADHF : Acute Decompensated Heart Failure. ICU : Intensive Care Unit. LVAD : Left Ventricular Assist Device. * : p<0.05 versus AMI group.

IV. DISCUSSION

Principaux résultats

Notre étude montre principalement que : 1) chez les patients souffrant d'un choc cardiogénique réfractaire, le recours à l'implantation d'une IMPELLA[®] en association à une ECLS n'améliore pas le pronostic en réanimation et à 6 mois en comparaison à l'ECLS seule, 2) que la temporalité de l'implantation de la combinaison d'assistance ne semble pas influencer ces résultats, 3) que l'association ECMELLA implantée de façon séquentielle est associée à un moindre sevrage de l'ACT et un recours plus fréquent au LVAD pouvant être le témoin d'une défaillance myocardique plus prononcée à la phase initiale ou révélée durant le séjour en réanimation.

L'objectif de notre travail était d'étudier l'impact pronostique de l'association d'une IMPELLA[®] à une ECLS, et l'effet de la temporalité de cette association, qui pouvait être simultanée ou séquentielle. L'IMPELLA[®] est un dispositif intéressant, l'éjection du sang se faisant dans le sens antérograde au niveau de la racine de l'aorte, permettant ainsi d'améliorer la perfusion coronaire tout en réduisant la postcharge du ventricule gauche. Elle permet donc de contre-balancer les effets délétères de l'ECLS périphérique sur la postcharge ventriculaire gauche. Néanmoins, ce travail ne met pas en évidence d'amélioration de la survie en réanimation ou à 6 mois chez les patients bénéficiant de l'association ECMELLA mais il révèle que l'implantation séquentielle est associée à un moindre sevrage de l'assistance et davantage de recours au LVAD.

Les études de Pappalardo (27) et Patel (28) rapportent des chiffres de mortalité en sortie d'hôpital plus élevés, et une différence significative entre leurs groupes ECLS seule et ECMELLA avec respectivement une mortalité de 78% et 57% dans la première étude, 74% et 48% dans la seconde. L'étude d'Akanni (36) ne rapporte pas de différence de mortalité entre leur groupe ECLS seule et l'équivalent de notre groupe ECMELLA avec respectivement 57.7% et 62.1% de mortalité. Ces divergences avec la littérature s'expliquent certainement par les

faibles effectifs étudiés, et les pratiques médicales variables selon les équipes, notamment sur la stratégie d'indication et de prise en charge des ACT. Ainsi, dans l'étude de Pappalardo et al. (27), 19% des patients étaient assistés par ECMELLA pour une myocardite aigüe, contre 7% dans notre étude. Dans l'étude d'Akanni (36), 47.6% étaient implantés d'une ACT en post-cardiotomie ou post-transplantation cardiaque.

Interprétation

L'absence de différence significative de mortalité en sortie de réanimation entre nos deux groupes ne doit certainement pas faire conclure à une absence d'intérêt de l'IMPELLA® en association avec l'ECLS. Au contraire, associer une IMPELLA® pour décharger le VG améliore la survie des patients de ce groupe, majoritairement assistés pour infarctus du myocarde et qui ont un bénéfice certain à tirer d'une décharge d'un VG ischémique.

Pappalardo et al. (27) ne retrouvaient pas de différence significative entre leurs groupes ECLS seule et ECMELLA sur le devenir des patients, avec au terme de l'hospitalisation, respectivement 26% et 38% de patients sevrés de toute ACT ($p=0.3$), ainsi que 9.5% et 19% de patients vivants et implantés d'un LVAD ($p=0.5$) ; ces données sont concordantes avec celles de l'étude de Patel (28). Cela contraste avec l'étude d'Akanni (36) où il a été observé que les patients du groupe « IMPELLA® to ECLS+IMPELLA® » étaient plus fréquemment implantés d'un LVAD que les patients du groupe ECLS seule (66.7% versus 25.5%).

A notre connaissance, les travaux de Mourad (35) et d'Akanni (36) sont les seuls à s'être intéressés à la temporalité de l'implantation des ACT, mais d'une manière différente de la nôtre : chez les patients sous double assistance, l'ECLS et l'IMPELLA® étaient implantées de manière séquentielle, et l'appartenance à un groupe dépendait de la première ACT implantée.

La temporalité semblait influencer le devenir des patients sortis vivants de réanimation (Tableau 4). Ceux des groupes ECLS Alone et Simultaneous ECMELLA étaient plus fréquemment sevrés et vivants en sortie de réanimation que les patients du groupe Sequential ECMELLA et

moins fréquemment implantés d'un LVAD. La question de la gravité des patients entre ces trois groupes mérite d'être posée. Pourtant, on ne retrouvait pas de différence significative pour le score SAPSII, le lactate pré-implantation, la survenue d'ACR pré-implantation, ou l'indication d'ACT (Tableau 4). Le groupe Sequential ECMELLA était probablement composé de patients dont la fonction ventriculaire gauche s'aggravait secondairement, justifiant l'implantation d'une IMPELLA® en complément d'une ECLS, dans le but de décharger un VG défaillant et dont l'augmentation de la post-charge sous ECLS était mal tolérée. Le devenir plus péjoratif des patients du groupe Sequential ECMELLA fait donc poser la question du « timing » de l'implantation de l'IMPELLA® en complément de l'ECLS : était-elle trop tardive, trop précoce et grevée de complications, ou les patients étaient-ils initialement plus graves ?

Les caractéristiques de notre population rejoignent celles des études similaires (38). Dans notre travail, l'ACT a été implantée dans 50.7% des cas chez des patients présentant un choc cardiogénique réfractaire compliquant un infarctus du myocarde, ce qui est concordant avec la série de Pappalardo et al. (27), où la mise en place d'une assistance circulatoire temporaire dans ce contexte est retrouvée dans 48 % des cas. Dans d'autres séries englobant une population plus large de patients, pris en charge pour un choc cardiogénique d'origine médicale ou survenant en post-cardiotomie, l'indication de l'ACT pour un syndrome coronarien aigu avec choc réfractaire représente moins d'un tiers des cas (28,39-43). Dans notre population, l'indication d'ACT pour infarctus du myocarde était significativement plus fréquente dans le groupe ECMELLA que dans le groupe ECLS Alone. Cette différence peut s'expliquer par la fréquence élevée des lésions du réseau coronaire gauche dans les infarctus du myocarde occasionnant un choc cardiogénique réfractaire, où la dysfonction cardiaque gauche sévère justifie le plus souvent le recours à l'IMPELLA® en combinaison à l'ECLS pour décharger le VG.

Le score SAPSII (66 [51 ; 83]) de notre population était plus élevé que dans d'autres travaux où il était proche de 50-60 (40,41).

Les résultats observés sur le taux de lactate avant l'implantation de l'assistance et la fréquence de survenue d'un arrêt cardio-circulatoire pré-ACT (50.7% des cas) sont proches de ceux issus d'autres études (27,28) dont la population est comparable, mais plus éloignés de ceux d'autres travaux (40) ayant inclus dans l'analyse les patients assistés en post-cardiotomie, qui rapportent un taux de lactate moins élevé et une proportion plus faible de patients ayant présenté un arrêt cardio-circulatoire avant l'implantation de l'ACT.

La valeur maximale de troponine avant implantation de l'ACT était significativement plus élevée dans le groupe ECMELLA que dans le groupe ECLS Alone. Cela peut s'expliquer par l'indication majoritaire de l'ACT pour infarctus du myocarde dans le groupe ECMELLA. L'analyse en 3 groupes révèle, probablement pour la même raison, que la troponine maximale pré-ACT est significativement plus élevée dans les groupes Simultaneous ECMELLA et Sequential ECMELLA que dans le groupe ECLS Alone.

Dans notre travail, la valeur médiane de la durée totale d'ACT dans le groupe ECLS Alone, était proche de celle rapportée dans la littérature (28,38,39,42). Elle était par ailleurs significativement plus basse que dans le groupe ECMELLA. Cette différence s'explique probablement par la stratégie de prise en charge adoptée dans notre service chez les patients doublement assistés, qui consiste à les sevrer en priorité de l'ECLS pour les engager sur plusieurs jours dans une phase de réhabilitation sous IMPELLA® seule. Notre objectif est de donner du temps à la phase de remodelage ventriculaire dans des conditions de décharge du VG optimale pour une meilleure préparation au sevrage de l'assistance chez les malades dont le myocarde récupère, et de tester l'éligibilité à l'implantation d'une assistance mono-ventriculaire gauche de longue durée chez ceux laissés à de hauts niveaux de performance de l'IMPELLA® du fait de la persistance d'une dysfonction sévère du VG. Si l'on tient compte de la stratégie d'indication des assistances dans notre service, les malades du groupe ECMELLA, dont l'association de l'IMPELLA® à l'ECLS a été nécessaire, sont des sujets dont la fonction ventriculaire gauche était probablement plus sévèrement altérée que celle des malades chez

lesquels une telle combinaison d'assistance n'a pas été retenue. Il est alors cohérent d'observer que dans le groupe ECMELLA, les malades ont été, comparativement au groupe ECLS Alone, moins fréquemment sortis de réanimation sevrés de toute assistance et davantage implantés d'une assistance mono-ventriculaire gauche de longue durée.

Les résultats présentés dans le tableau 6 viennent corroborer ces hypothèses. Les patients assistés pour infarctus du myocarde étaient plus fréquemment décédés et moins souvent sevrés que ceux assistés pour myocardite ou décompensation aiguë de cardiopathie chronique. Ces chiffres vont donc dans le sens d'un pronostic plus péjoratif pour les étiologies ischémiques.

Concernant les complications pouvant être liées à l'ACT, 41.4% du total des patients ont développé une hémorragie majeure nécessitant une transfusion, résultat comparable à la méta-analyse de Cheng et al. (34), regroupant 20 études et 1866 patients dont 40.8% avaient présenté une hémorragie majeure.

Sur l'ensemble de notre cohorte, 25.7% des patients ont été repris au bloc opératoire, essentiellement pour contrôle d'une hémorragie majeure, versus 41.9% dans l'étude de Cheng et al. (34). Dans notre étude, 10% patients ont présenté une ischémie aiguë périphérique (membre inférieur ou supérieur, ischémie digestive) versus 16.9% dans l'étude de Cheng et al. (34) (ischémie de membre inférieur uniquement). Cette différence pouvait s'expliquer par des techniques de surveillance et de perfusion des membres inférieurs différentes selon les équipes.

De manière générale, il est important de garder à l'esprit que les différentes études portant sur l'association de l'IMPELLA® et de l'ECLS représentent des effectifs assez faibles, aux indications d'ACT très diverses, avec des pratiques médicales différentes selon les centres, rendant les comparaisons entre études relativement difficiles.

Points forts

Notre travail présentait plusieurs points positifs. D'abord, son effectif était important (140 patients), au regard de la rareté du choc cardiogénique réfractaire, faisant de ce travail une des

plus importantes cohortes étudiant l'association de l'ECLS et de l'IMPELLA®. Ensuite, les indications, bien qu'uniquement médicales, étaient relativement diverses, et les patients comparables en terme de gravité initiale (arrêt cardio-circulatoire avant implantation, lactate, score SAPSII). Nous avons également peu de données manquantes, avec seulement 2% de perdus de vue à 6 mois.

Limites

Cependant, nous devons évoquer quelques limites concernant la robustesse de notre travail. D'abord, il s'agissait d'une monocentrique avec un caractère rétrospectif. Ces caractéristiques pouvaient induire un biais de recueil mais aussi un biais de confusion, étant donné que nous n'avions inclus que des patients hospitalisés dans le même service, pris en charge par une seule et même équipe médicale. Les effectifs, bien qu'importants dans le cadre de cette pathologie restent néanmoins faibles d'un point de vue statistique. Un manque de puissance pouvait en résulter. Ensuite, l'évaluation de la gravité initiale des patients par le score SAPSII, le lactate, la survenue d'un arrêt cardio-circulatoire pré implantation pouvait être discutée. La gravité « intrinsèque » des patients était probablement mieux représentée par l'indication de l'assistance. Ces indications, assez diverses, pouvaient également induire un biais de confusion. Enfin, nous n'avions pas pu recueillir de données fiables sur la ventilation, alors que l'effet d'une décharge gauche pouvait influencer celle-ci.

V. CONCLUSION

L'étude de l'impact pronostique de l'association de l'ECLS et de l'IMPELLA[®] versus ECLS seule n'a pas retrouvé de différence significative sur la mortalité. Elle met néanmoins en évidence un sevrage moins fréquent de l'ACT et davantage de recours au LVAD lorsque l'association ECLS et IMPELLA[®] est réalisée de manière séquentielle. Le caractère rétrospectif et monocentrique de notre travail conduit à des limites d'interprétation. Ces résultats méritent d'être confirmés par des études prospectives.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. 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*. déc 2015;5(1):17.
2. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017.
3. 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*. 14 juill 2016;37(27):2129-200.
4. Khalid L, Dhakam SH. A review of cardiogenic shock in acute myocardial infarction. *Curr Cardiol Rev*. févr 2008;4(1):34-40.
5. Werdan K, Gielen S, Ebelt H, Hochman JS. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J*. janv 2014;35(3):156-67.
6. Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiopulmonary Disease in Adults. *J Am Coll Cardiol*. juill 2014;63(25):2769-78.
7. Aiyagari RM, Rocchini AP, Remenapp RT, Graziano JN. Decompression of the left atrium during extracorporeal membrane oxygenation using a transeptal cannula incorporated into the circuit. *Crit Care Med*. oct 2006;34(10):2603-6.
8. Rupperecht L, Flörchinger B, Schopka S, Schmid C, Philipp A, Lunz D, et al. Cardiac decompression on extracorporeal life support: a review and discussion of the literature. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. déc 2013;59(6):547-53.
9. Combes A, Leprince P, Luyt C-E, Bonnet N, Trouillet J-L, Léger P, et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med*. mai 2008;36(5):1404-11.
10. Barbone A, Malvindi PG, Ferrara P, Tarelli G. Left ventricle unloading by percutaneous pigtail during extracorporeal membrane oxygenation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. sept 2011;13(3):293-5.
11. Ouattara A, Rémy A, Quessard A. ExtraCorporeal Life support for refractory cardiogenic shock: "An efficient system support of peripheral organs more than real ventricular assist device...". *Anaesth Crit Care Pain Med*. juin 2018;37(3):195-6.
12. Bavaria JE, Ratcliffe MB, Gupta KB, Wenger RK, Bogen DK, Edmunds LH. Changes in Left Ventricular Systolic Wall Stress during Biventricular Circulatory Assistance. *Ann Thorac Surg*. mai 1988;45(5):526-32.
13. Kawashima D, Gojo S, Nishimura T, Itoda Y, Kitahori K, Motomura N, et al. Left Ventricular Mechanical Support with Impella Provides More Ventricular Unloading in

Heart Failure Than Extracorporeal Membrane Oxygenation: *ASAIO J.* mai 2011;57(3):169-76.

14. Moller-Helgestad OK, Hyldebrandt JA, Banke A, Rud CS, Udesen NLJ, Linde L, et al. Impella CP or VA-ECMO in profound cardiogenic shock: left ventricular unloading and organ perfusion in a large animal model [Internet]. *EuroIntervention* 2019.
15. Truby LK, Takeda K, Mauro C, Yuzefpolskaya M, Garan AR, Kirtane AJ, et al. Incidence and Implications of Left Ventricular Distention During Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. juin 2017;63(3):257-65.
16. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Armstrong PW, Welsh RC, McAlister FA. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 6 janv 2009;53(1):13-20.
17. Ro SK, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Extracorporeal life support for cardiogenic shock: influence of concomitant intra-aortic balloon counterpulsation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* août 2014;46(2):186-92; discussion 192.
18. Quessard A, Cadier G, Imbault J, Rey J, Pernot M, Ouattara A. Assistance ventriculaire gauche par Impella® : indications, gestion et complications. *Médecine Intensive Réanimation.* 1 mars 2019;28(2):114-25.
19. Dangas GD, Kini AS, Sharma SK, Henriques JPS, Claessen BE, Dixon SR, et al. Impact of Hemodynamic Support With Impella 2.5 Versus Intra-Aortic Balloon Pump on Prognostically Important Clinical Outcomes in Patients Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention (from the PROTECT II Randomized Trial). *Am J Cardiol.* janv 2014;113(2):222-8.
20. Vecchio S, Chechi T, Giuliani G, Lilli A, Consoli L, Spaziani G, et al. Use of Impella Recover 2.5 left ventricular assist device in patients with cardiogenic shock or undergoing high-risk percutaneous coronary intervention procedures: experience of a high-volume center. *Minerva Cardioangiol.* août 2008;56(4):391-9.
21. Mastroianni C, Bouabdallaoui N, Leprince P, Lebreton G. Short-term mechanical circulatory support with the Impella 5.0 device for cardiogenic shock at La Pitié-Salpêtrière. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* févr 2017;6(1):87-92.
22. Gaudard P, Mourad M, Eliet J, Zeroual N, Culas G, Rouvière P, et al. Management and outcome of patients supported with Impella 5.0 for refractory cardiogenic shock. *Crit Care.* déc 2015;19(1):363.
23. Engström AE, Cocchieri R, Driessen AH, Sjauw KD, Vis MM, Baan J, et al. The Impella 2.5 and 5.0 devices for ST-elevation myocardial infarction patients presenting with severe and profound cardiogenic shock: the Academic Medical Center intensive care unit experience. *Crit Care Med.* sept 2011;39(9):2072-9.
24. Batsides G, Massaro J, Cheung A, Soltesz E, Ramzy D, Anderson MB. Outcomes of Impella 5.0 in Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg.* juill 2018;13(4):254-60.

25. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S, Tran HA, Epps KC, et al. Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol.* avr 2019;73(13):1659-69.
26. Taleb I, Koliopoulou AG, Tandar A, McKellar SH, Tonna JE, Nativi-Nicolau J, et al. Shock Team Approach in Refractory Cardiogenic Shock Requiring Short-Term Mechanical Circulatory Support: A Proof of Concept. *Circulation.* 2 juill 2019;140(1):98-100.
27. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Schrage B, Contri R, Soeffker G, et al. Concomitant implantation of Impella® on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3):404-12.
28. Patel SM, Lipinski J, Al-Kindi SG, Patel T, Saric P, Li J, et al. Simultaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Percutaneous Left Ventricular Decompression Therapy with Impella Is Associated with Improved Outcomes in Refractory Cardiogenic Shock. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2019;65(1):21-8.
29. Giuliani L, Archilletti F, Rossi S, Maddestra N. Impella CP and Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenator as a sequential add-on combination circulatory support in ST-segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* nov 2019;20(11S):60-2.
30. Sayed S, Schimmer C, Shade I, Leyh R, Aleksic I. Combined pulmonary and left ventricular support with veno-pulmonary ECMO and impella 5.0 for cardiogenic shock after coronary surgery. *J Cardiothorac Surg.* 22 mai 2017;12(1):38.
31. Meani P, Gelsomino S, Natour E, Johnson DM, Rocca H-PBL, Pappalardo F, et al. Modalities and Effects of Left Ventricle Unloading on Extracorporeal Life support: a Review of the Current Literature. *Eur J Heart Fail.* 2017;19 Suppl 2:84-91.
32. Beurtheret S, Mordant P, Pavie A, Leprince P. Impella and extracorporeal membrane oxygenation: a demanding combination. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. juin 2012;58(3):291-3.
33. Koeckert MS, Jorde UP, Naka Y, Moses JW, Takayama H. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Card Surg.* nov 2011;26(6):666-8.
34. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg.* févr 2014;97(2):610-6.
35. Mourad M, Gaudard P, De La Arena P, Eliet J, Zeroual N, Rouvière P, et al. Circulatory Support with Extracorporeal Membrane Oxygenation and/or Impella for Cardiogenic Shock During Myocardial Infarction: *ASAIO J.* 2018;64(6):708-14.
36. Akanni OJ, Takeda K, Truby LK, Kurlansky PA, Chiuzan C, Han J, et al. EC-VAD: Combined Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Percutaneous Microaxial Pump Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J.* 2019;65(3):219-26.

37. Toulouse E, Maseguin C, Lafont B, McGurk G, Harbonn A, A Roberts J, et al. French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37(6):607-14.
38. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J.* 1 sept 2015;36(33):2246-56.
39. Smith M, Vukomanovic A, Brodie D, Thiagarajan R, Rycus P, Buscher H. Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *Crit Care* 2017.
40. García-Gigorro R, Renes-Carreño E, Pérez-Vela JL, Marín-Mateos H, Gutiérrez J, Corrés-Peiretti MA, et al. Mechanical support with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO-VA): Short-term and long-term prognosis after a successful weaning. *Med Intensiva.* déc 2017;41(9):513-22.
41. Peigh G, Cavarocchi N, Keith SW, Hirose H. Simple new risk score model for adult cardiac extracorporeal membrane oxygenation: simple cardiac ECMO score. *J Surg Res.* oct 2015;198(2):273-9.
42. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care.* déc 2016;6(1):97.
43. Koerner MM, Harper MD, Gordon CK, Horstmannshof D, Long JW, Sasevich MJ, et al. Adult cardiac veno-arterial extracorporeal life support (VA-ECMO): prevention and management of acute complications. *Ann Cardiothorac Surg.* janv 2019;8(1):66-75.

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 leurs 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 sont confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque.