



**HAL**  
open science

# **Impact pronostique de l'extubation des patients sous ECMO veino-artérielle : une étude après appariement par score de propension**

Alexandre Béhouche

## ► To cite this version:

Alexandre Béhouche. Impact pronostique de l'extubation des patients sous ECMO veino-artérielle : une étude après appariement par score de propension. Médecine humaine et pathologie. 2021. <dumas-04144736>

**HAL Id: dumas-04144736**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04144736v1>**

Submitted on 28 Jun 2023

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

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



HAL Authorization

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année 2021

**Impact pronostique de l'extubation des patients  
sous ECMO veino-artérielle : une étude après  
appariement par score de propension.**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Spécialité : Anesthésie-Réanimation

**Alexandre BÉHOUCHE**

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
GRENOBLE

Le **28/06/2021**

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

Membres :

Mme le Docteur Lucie GAIDE-CHEVRONNAY (Directrice de Thèse)

M. le Professeur Jean-Luc BOSSON

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans  
les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Héliène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWABEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale  
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine  
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

## Remerciements

**Au Dr Lucie GAIDE-CHEVRONNAY**, pour avoir initié et encadré ce travail avec dynamisme et enthousiasme. Pour ton accueil en réa CVT toujours souriant, ton entrain permanent, ta rigueur et ta compétence médicale à toute heure de la journée ou de la nuit, et la bienveillance que tu as eue envers moi depuis mon externat et mon passage au 9<sup>ème</sup>. J'espère continuer à travailler avec toi. Ha et merci aussi d'avoir pris le téléphone de garde pour me laisser dormir les lendemains de nuits difficiles à la maison ! J'espère que tu trouveras dans ce travail l'expression de ma reconnaissance pour tout ce que tu m'as appris... et tout ce qu'il te reste à m'apprendre !

**Au Pr Pierre ALBALADEJO** pour avoir accepté de présider ce jury. Merci de m'avoir suivi au cours de mon internat et d'avoir répondu présent avec bienveillance dans les moments difficiles. Merci pour votre relecture attentive et votre souci permanent du détail. Merci aussi pour vos bons conseils en cuisine orientale.

**Au Pr Jean-Luc BOSSON** pour avoir accepté de juger ce travail et m'avoir encadré sur l'aspect méthodologique. Merci pour vos conseils avisés et précis, pour votre ouverture à la discussion constructive, et pour avoir accepté de me laisser analyser moi-même ce travail.

**Au Dr Michel DURAND**, pour m'avoir encadré sur plusieurs projets de recherche avec un dynamisme et une force de caractère exceptionnelle. Pour votre réactivité incroyable. Pour votre compétence médico-scientifique que vous essayez de nous transmettre. Pour avoir fait de la réa CVT ce qu'est la réa CVT aujourd'hui. Pour être un modèle à atteindre tout en étant inatteignable. Trouvez dans ce travail l'expression de mon respect et de ma gratitude.

**Aux Drs Juliette PIOT et Maxime DUROST** pour vos relectures et corrections précieuses.

**A l'équipe médicale de réa CVT** pour votre accueil, votre encadrement, votre bienveillance et votre suivi depuis ces quelques années. J'espère avoir la chance de vous rejoindre.

**Aux équipes médicales de réanimation** neurochirurgicale, de réanimation polyvalente chirurgicale, et de réanimation Chambéry pour tout ce que j'y ai appris, l'accueil que j'y ai reçu, et pour me donner goût chaque jour à cette spécialité.

**Au Dr Gilles FRANCONY** pour ton accueil toujours souriant, pour ta compétence exceptionnelle unanimement reconnue, ta porte toujours ouverte pour discuter médecine ou

autre, et pour donner envie aux gens de faire ce job. Pour nous rappeler qu'il n'y a pas besoin de se prendre au sérieux pour être sérieux.

**Aux équipes médicales d'anesthésie** du bloc digestif, d'ortho sud, de Chambéry, de pédiatrie, d'ORL-CMF pour votre encadrement, votre accueil et votre formation.

**Au Dr Johanne PROTHET** pour m'avoir fait faire mes premiers pas dans le monde de l'anesthésie. Merci pour ta rigueur, ta gentillesse, ton calme à toute épreuve, ta compétence et ton exigence au bloc. Je pense toujours à toi quand je mets un malade en position amendée de Jackson !

**Aux Pr PAYEN et BOUZAT** pour votre suivi au cours de cet internat, votre écoute, votre soutien et vos bons conseils.

**A tous les co-internes** avec qui j'ai partagé ces années d'internat : Jordan, Valentin, Nicolas, Zoé, Cécile, Marine, La Grosse Sophie (LGS<sup>®</sup>), Benoit, JADB, Marion, Julie, Pauline, Manon, Baptiste, Carla, Léa, Julien, Clémentine, Alice et ceux que j'oublie.

**A tous les seniors d'astreinte** que j'ai dérangés pendant mes gardes tout seul et qui m'ont toujours répondu avec gentillesse : Clotilde, Olivier, Perrine, Marie-Cécile, Clément, Simon, Sam, Félix, Elisabeth, Kévin, Mariette.

**A Maxence et Florian** pour vos discussions et conseils médicaux à toute heure de journée et de garde. Pour les stages passés avec vous dans la bonne humeur indéfectible malgré les galères de patient/planning/plan-blanc/équipement/Swan coincée dans le malade mais pas au bon endroit. Pour le challenge intellectuel permanent. Pas merci de critiquer tout le temps mes fringues par contre (t'as vu la tronche de tes polos Max sans rire ?). Et je m'énerve si je veux !

**A Lauriane** pour avoir tenté de m'apprendre la rigueur en échocardiographie. Oui oui j'enlève la chambre de chasse pour faire un Simpson biplan j'ai compris pas la peine de me hurler dessus !!!

**Aux ARC** du PAR, Anaïs, Samia, Marion et Angéline pour votre accueil, votre encadrement sur mes projets de recherche et vos bons conseils. Un spécial merci à Anaïs qui a suivi ce travail avec dynamisme.

**A Yann LE GUEN** qui a permis ce travail en assurant l'extraction de toutes les données informatiques. C'est pas totalement impossible que je t'en demande d'autres, j'ai encore quelques idées ! Désolé d'avance !

**A Antoine VILOTITCH et Lydiane AGIER** pour leur encadrement méthodologique et statistique.

**A toutes les équipes paramédicales** rencontrées pendant ces années : IADE, IDE, AS, cadres, kinés, au bloc et en réa.

**Pas merci au COVID** pour nous avoir donné à tous une année relativement pénible. Au moins maintenant on n'a plus peur des 70% de saturation et on sait mettre un malade sur le ventre en moins de 2...

**A Marion, John, Cécile et Serge** pour votre amitié et votre soutien qui ne se tarit pas avec les années. On ira se boire un jus de pomme qui pique pour fêter ça.

**A la famille JONCHERY**, pour votre accueil et votre soutien dès le début de ce projet un peu fou. Pour tous ces bons moments passés ensemble.

**A mes parents, mon frère et ma mémé** à qui je dois tant. Pour ne pas avoir hésité une seconde quand j'ai évoqué l'idée de reprendre des études. Pour être là tout le temps, infatigables. Pour votre soutien au quotidien et vos bons conseils. Pour avoir fait de moi ce que je suis. Merci pour tout.

**A Maud**, pour me suivre dans mes projets un peu étranges. Pour notre vie tous les 4. Pour les années passées et à venir. Pour ton soutien sans faille et ta patience. Merci d'avoir supporté mon emploi du temps un peu complexe. Merci d'être toujours là quoi qu'il arrive.

**A Martin et Camille**, pour avoir donné encore plus de sens à tout cela.

Merci à tous ceux qui y ont cru et qui m'ont soutenu au cours de ces années. Voyez dans ce travail l'expression de ma reconnaissance.

... et peut-être aussi merci à tous ceux qui n'y ont pas cru et qui n'ont pas toujours facilité ce projet de réorientation. Voyez dans ce travail une sorte de pied-de-nez amical.

*« Odi panem quid meliora ». Ça veut rien dire, mais je trouve que ça boucle bien.*

*A mon pépé*

*« Un gagnant est un rêveur qui n'abandonne jamais. »*

**Nelson Mandela**

*« Entre possible et impossible, deux lettres et un état d'esprit. »*

**Charles de Gaulle**

*« Il n'y a qu'une réponse à la défaite, et c'est la victoire. »*

**Winston Churchill**

Je vous l'avais bien dit que j'y arriverai.

## Abréviations

<b>ARDS</b>	Cf. SDRA
<b>ECMO</b>	ExtraCorporeal Membranous Oxygenation
<b>ECMO-VA</b>	ExtraCorporeal Membranous Oxygenation Veno-Arterial
<b>ECMO-VV</b>	ExtraCorporeal Membranous Oxygenation Veno-Venous
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fraction inspirée en Oxygène
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>ICU</b>	Intensive Care Unit
<b>IRB</b>	Institutional Review Board
<b>LOS</b>	Length Of Stay
<b>MV</b>	Cf. VM
<b>OSAS</b>	Cf. SAOS
<b>PEP</b>	Positive End Pressure / Pression Expiratoire Positive
<b>PS</b>	Propensity Score / Score de Propension
<b>RASS</b>	Richmond Agitation-Sedation Scale
<b>SAOS</b>	Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
<b>SAPS-II</b>	Simplified Acute Physiology Score-II
<b>SD</b>	Standard Deviation
<b>SDRA</b>	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
<b>SFAR</b>	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
<b>VAP</b>	Ventilator Acquired Pneumonia
<b>VM</b>	Ventilation mécanique

# Table des matières

Remerciements .....	6
Abréviations .....	11
Table des matières .....	12
Version anglaise (article original) .....	13
Version française .....	32
Bibliographie .....	55
Annexes .....	58
Serment d’Hippocrate.....	60
Alexandre BEHOUCHE – 28/06/2021 – FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE .....	61
RÉSUMÉ : .....	61
MOTS CLÉS : Extracorporeal Membrane Oxygenation, Réanimation, Extubation, Prognostic.....	61

**Version anglaise (article original)**

**Prognostic impact of extubation in patients receiving veno-arterial extracorporeal life support: a propensity-score-matched study.**

Alexandre Behouche<sup>1</sup>, Lucie Gaide-Chevronnay<sup>1</sup>, Juliette Piot<sup>1</sup>, Maxime Durost<sup>1</sup>, Anais Adolle<sup>1</sup>, Yann Le Guen<sup>1</sup>, Antoine Vilotitch<sup>2</sup>, Jean-Luc Bosson<sup>2</sup>, Alexandre Sebestyen<sup>3</sup>,  
Michel Durand<sup>1</sup>, Pierre Albaladejo<sup>1,2</sup>.

**Affiliations:**

1-Department of Anesthesiology and Critical Care, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

2- Grenoble Alpes University Hospital, Themas, Timc-Imag Umr-5525, Grenoble, France

3- Department of Cardiac Surgery, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

# Abstract

## Purpose

The optimal extubation strategy for ECLS patients remains unclear, and the only studies on this topic in the literature have significant biases. We aimed to explore the prognostic impact of an early ventilator-weaning strategy in ECLS patients after controlling for confounding factors.

## Methods

A 10-year retrospective study included 241 patients who received extracorporeal life support for at least 48 hours, corresponding to a total of 977 days spent on life support. The a priori probability of extubation for each day of life support was calculated according to daily biological examinations, drug doses, clinical observations and admission data to pair each day containing an extubation event with one on which the patient was not extubated. The primary outcome was survival at day 28. The secondary outcomes were survival at day 7, respiratory infections and safety criteria.

## Results

Two cohorts of 61 patients with similar observed variables were generated. Survival at day 28 was better in patients extubated under assistance in univariate (p-value = 0.003) and multivariate (HR = 0.37 [0.2 – 0.68], p-value = 0.002) analyses. Patients who underwent failed early extubation did not have a different prognosis from those for whom early extubation was not attempted. Successful early extubation was associated with a better outcome than a failed attempt or no attempt at early extubation (p-values = 0.006 and < 0.001, respectively). Survival at day 7 and the rate of respiratory infections were better in patients who were extubated early than in those who were not. Safety data did not differ between the two groups.

## Conclusion

Early extubation during life support was associated with a superior outcome in our propensity-matched cohort study. The safety data were reassuring. However, due to the lack of prospective randomized studies, the causality remains uncertain.

**Key Words:** Extracorporeal Membrane Oxygenation, Intensive Care Units, Airway Extubation, Critical Care Outcomes, Prognosis

## Introduction

---

Extracorporeal life support (ECLS) is a rescue therapy used in severe cardiac or respiratory failure. Its indications range from postcardiotomy cardiac failure [1] to unrecovered cardiac arrest [2] and also include refractory acute respiratory distress syndrome (ARDS) [3] and severe medical cardiogenic shock [4]. The standard of care in ECLS patients includes sedation and mechanical ventilation [5].

The optimal strategy for ECLS patients remains unclear. On the one hand, inappropriate awakening and extubation can lead to potentially life-threatening complications such as ECLS decannulation. On the other hand, prognostic and infectious complications in the intensive care unit (ICU) are negatively impacted by the duration of mechanical ventilation [6, 7]. Several studies have shown that early extubation and awake ECLS are feasible and safe and seem to have a positive impact on prognosis and ventilator-related complications [8–14]. However, non-extubated patients in those studies had significantly more severe conditions than patients who were extubated, presenting a potential bias that could mitigate the apparent benefit of early extubation.

The aim of our study was to explore the prognostic impact of an early ventilator-weaning strategy in ECLS patients after controlling for confounding factors.

## Methods

---

### *1) Patients*

We carried out a single-center retrospective study including all patients assisted by veno-arterial ECLS for at least 48 hours in the cardiovascular ICU of our tertiary referral center from October 2010 (the deployment of our ICU care software) to December 2019. The indications for ECLS were refractory cardiogenic shock, unrecovered cardiac arrest, postcardiotomy myocardial dysfunction, pulmonary embolism, hypothermia and/or cardiotropic intoxication. Venovenous ECLS support for acute respiratory failure was excluded along with post-lung-transplant ECLS due to their specific ventilator-weaning strategy. As consent collection and patient information were not possible due to the large number of patients over the inclusion period of 10 years, we submitted our protocol to our local research committee and to the Ethical Committee of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care (SFAR) for validation (IRB 00010254-2021- 086).

### *2) Clinical management*

Our previously described ECLS management protocol was applied consistently throughout the study period [8]. Briefly, cannulations of the femoral vein and artery for ECLS were mainly performed by surgical procedures, with a systematic attempt at limb reperfusion using antegrade cannulation. The ECLS flow rate (Maquet® Rastatt, Germany) was adjusted to maintain a cardiac index higher than 2 L/min/m<sup>2</sup>. Sedated patients were initially ventilated at a frequency of 10 breaths/min, a tidal volume  $\leq 6$  mL/kg and the minimum FiO<sub>2</sub> needed to achieve SaO<sub>2</sub> >95%. In spontaneously breathing patients, sweep gas flow was adjusted to control respiratory acidosis, with a physiological pH as the target.

General anesthesia was maintained by intravenous infusion of propofol and sufentanil. As soon as the hemodynamic parameters were stabilized, sedation was withdrawn to perform a neurological evaluation. Respiratory weaning was initiated, and extubation was considered in the absence of major organ failure and if the patient was calm, cooperative and able to breathe with minimum ventilatory support.

Myocardial recovery was assessed using ultrasound to manage ECLS weaning, and the pump flow rate was gradually decreased under biological and clinical monitoring. ECLS was removed after several hours at a flow rate of 2 L/min and a clamping test showing acceptable tolerance.

### **3) *Data collection***

We collected demographic data (age, SAPS-II, sex, etc.), admission data (medical history, ECLS indication, etc.), important events during the ICU stay (i.e., extubation, infection, discharge from ICU, and death during or after the ICU stay) and daily biological data (i.e., clinical biochemistry, gas analyses, hematology, hemostasis, and microbiology) from medical records.

Daily drug doses (anesthetic drugs, vasopressors, inotropes, antibiotics, etc.) and daily clinical observations (RASS score, blood pressure, heart rate, pulse oximetry, etc.) were extracted from the ICU-management software (Centricity Critical Care Clinisoft®, GE Healthcare), along with data concerning the dates of ECLS insertion and removal and the date of each intubation and extubation during the patient's ICU stay.

Safety data about ECLS management were also collected, including limb ischemia, bleeding around the ECLS cannula, cannula-related local infection, and accidental decannulation.

#### *4) Statistical analysis*

The primary endpoint, survival at day 28, was explored using the log-rank test and a Cox model adjusted for the main risk factors related to death in the ICU. Secondary endpoints included the length of the ICU stay, mortality at day 7, respiratory infection, urinary infection, groin infection, acute lower limb ischemia, bleeding around the ECLS cannula (or at the cannula insertion sites), and the number of labile blood products used during the ICU stay. Survival at day 28 was also compared among patients who underwent successful extubation, failed attempts at extubation, and no attempts at extubation using the log-rank test.

Patient demographic and admission data were explored. If extubation occurred before ECLS removal, the patient was considered to be in the interventional group. Control patients were extubated after ECLS removal. Extubation failure was defined as unplanned reintubation less than 48 hours after extubation.

We defined the observation unit as a day spent on ECLS (an ECLS day). Each of these ECLS days could contain or not contain an extubation event. We using the propensity score (PS) strategy to model the a priori probability that each day would contain an extubation event based on daily biological examinations, daily drug doses, daily clinical observations and admission data [15–17]. Variables missing fewer than 20% of data points were treated using multiple imputation method, and the PS values for all imputation sets were combined into a mean PS [18]. We included in the PS model all demographic variables and daily observations of biological and clinical variables. PS fit was assessed by the C-statistic [19].

Each ECLS day including an extubation event was then paired 1:1 (if possible) to an ECLS day of a non-early extubation patient according to this PS to build two groups as comparable as possible, differing only in the occurrence of extubation. Days were paired using the nearest neighbor method with a caliper of a tenth of propensity score standard deviation. After each

successful matching, all ECLS days related to the corresponding patient were removed from the pool of ECLS days without extubation. Thus, each patient could have only one ECLS day selected for matching and could not be included simultaneously in the other group of ECLS days. The analysis cohort included only patients with matched ECLS days. Day one of follow-up was defined as the date of the included ECLS day.

Nominal data are presented as numbers and percentages and were compared using the  $\chi^2$  test. Continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation or median [1<sup>st</sup> quartile – 3<sup>rd</sup> quartile] and were compared using a t-test or Wilcoxon test according to their distribution. Standardized mean difference calculation, the  $\chi^2$  test, the t-test and the Wilcoxon signed-rank test were performed on the whole ECLS-day population for each observed variable between extubation and non-extubation days. The same analysis was then conducted on the matched population to assess balance diagnosis before and after matching [20].

Survival analysis for the primary endpoint was performed using the log-rank test and Cox model adjusted for the main risk factors related to death in the ICU. Variables with a p-value  $< 0.2$  were successively included in a multivariate Cox model and kept if their adjusted p-value remained  $< 0.15$ . Secondary survival analyses were performed with the log-rank test.

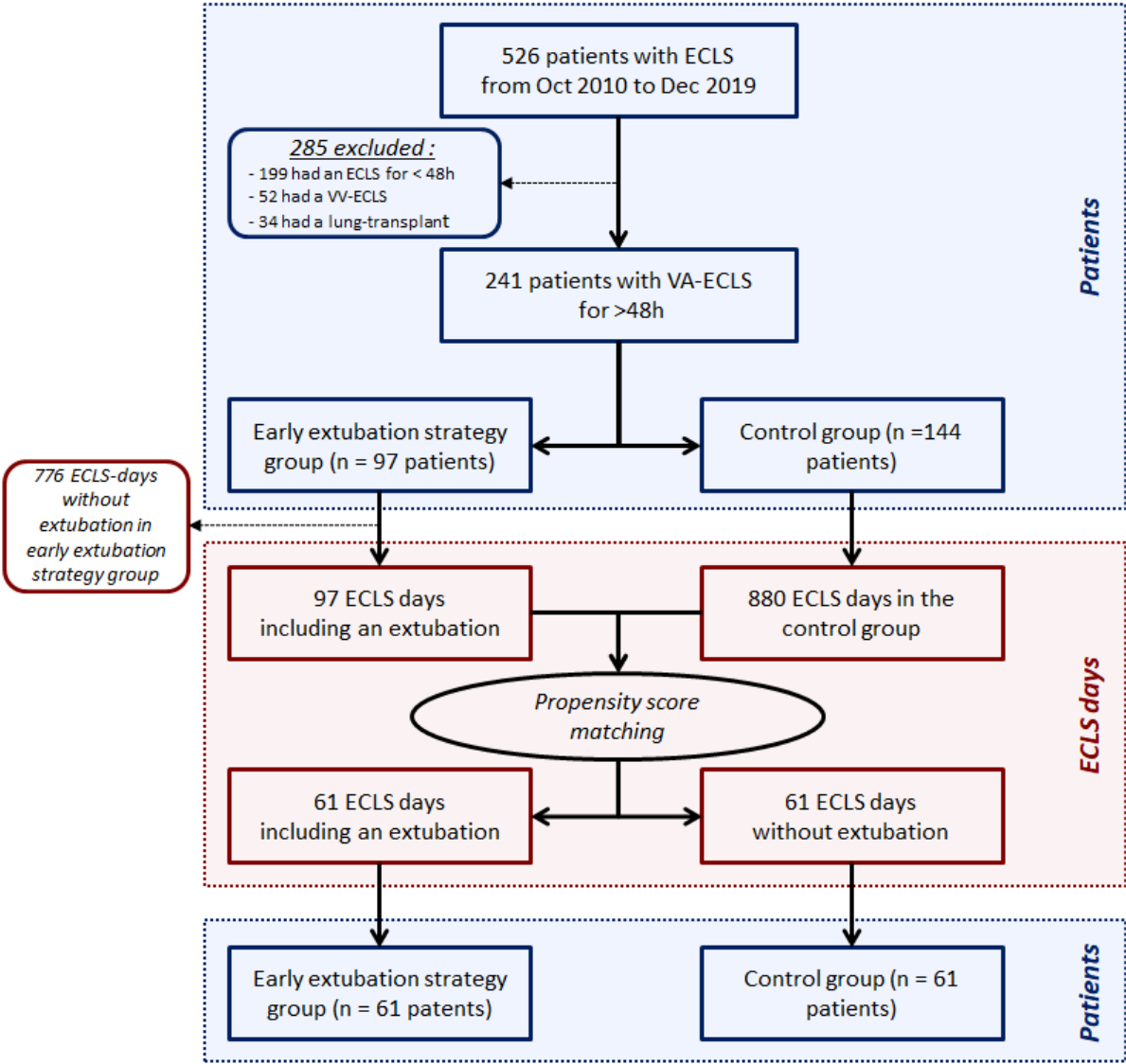
To assess the robustness of our model, we proceeded to carry out several sensitivity analyses by assessing the primary outcome with several calipers (1/40, 1/20, 1/5 and 1/2 of the PS standard deviation), by considering day one as the day of admission to the ICU, by using the original data source without imputation of missing data, and by setting the endpoint of survival observation at day 7, day 14, day 30 and day 60.

Statistical analysis and data management were performed using SAS 9.4 software.

**Results**

**1) Original cohort characterization**

A total of 526 consecutive patients were admitted to our ICU and received ECLS over nine years. Among them, 199 were assisted for less than 48 hours (deaths or ECLS weaning), 52 were cannulated for VV-ECLS, and 34 patients were assisted following a lung transplant. A total of 241 patients were included, representing 977 ECLS days (Figure 1).



**Figure 1: Flow chart**

The characteristics of the included patients at the time of ICU admission and on the ECLS days are shown in Table 1 and Table 2, respectively. Patients who did not undergo extubation during ECLS assistance had significantly increased SAPS-II scores ( $62.2 \pm 16.6$  vs.  $49.3 \pm 13.2$ ,  $p$ -value  $< 0.01$ ). ECLS days without extubation attempts were characterized by longer time spent on ECLS and mechanical ventilation, lower blood pressure, impaired neurological status, lower temperature, and higher doses of propofol and norepinephrine infusions than ECLS days that included extubation. ECLS flow, sweep gas flow, PEP, and  $FiO_2$  levels were significantly higher on extubation-free ECLS days than on days with extubation. Inflammatory markers were also significantly lower on ECLS days including extubation, and these days were less likely to contain antibiotic treatment.

	Original cohort			Final Cohort		
	Early extubation strategy group (n=97 patients)	Control group (n=144 patients)	p-value	Early extubation strategy group (n=61 patients)	Control group (n=61 patients)	p-value
Age (y)	58 (48 - 69)	59 (51 - 70)	0.36	57 (48 - 71)	63 (52 - 71)	0.16
BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	24 ± 4	26 ± 5	0.03	25 ± 4	25 ± 6	0.76
Sex (males)	78% (76)	69% (99)	0.1	77% (47)	66% (40)	0.16
SAPS-II†	49 ± 13	62 ± 17	< 0.01	52 ± 14	55 ± 16	0.33
<b>Medical history</b>						
Hypertension	37% (36)	38% (54)	0.95	38% (23)	44% (27)	0.46
Coronary artery disease	28% (27)	26% (37)	0.71	28% (17)	33% (20)	0.55
Impaired left ventricular function	37% (36)	26% (38)	0.08	26% (16)	31% (19)	0.55
COPD‡	7% (7)	6% (9)	0.77	8% (5)	7% (4)	0.73
OSA§	13% (13)	7% (10)	0.09	15% (9)	3% (2)	0.03
Lung disease (other than OSA and COPD)	7% (7)	15% (21)	0.08	5% (3)	13% (8)	0.11
<b>ECLS indication(s)</b>						
Postcardiotomy	59% (57)	58% (83)	0.86	41% (25)	49% (30)	0.36
Acute coronary syndrome	36% (35)	40% (58)	0.51	41% (25)	41% (25)	1
Refractory cardiac arrest	14% (14)	23% (33)	0.1	13% (8)	15% (9)	0.79
Recovered cardiac arrest	15% (15)	17% (25)	0.7	18% (11)	16% (10)	0.81
Valvulopathy	18% (17)	20% (29)	0.61	20% (12)	26% (16)	0.39
Intra-aortic balloon counterpulsation	32% (31)	17% (25)	0.01	25% (15)	25% (15)	1

**Table 1: Patient characteristics at admission**

Patients underwent (early-extubation group, n = 97) or did not undergo (late-extubation or non-extubation group, n = 144) extubation before ECLS weaning. The original cohort shows patient characteristics at ICU admission. The characteristics of the patients (n = 61 in each group) selected after the matching procedure are shown on the right.

## 2) Matched cohort characterization

The PS matching process generated a one-to-one paired cohort of 61 ECLS days including extubation (intervention group) and 61 ECLS days without extubation (control group), corresponding to 122 patients. The distribution of selected patients over the years was not significantly different between the two groups (Appendix). The caliper width was 0.02, corresponding to one-tenth of the PS standard deviation. The C-statistic was 0.92.

	Original dataset			Matched dataset		
	ECLS day <i>including</i> an extubation in early extubation strategy group (n=97)	ECLS day in <i>control group</i> (n=880)	p-value	ECLS day <i>including</i> an extubation (n=61)	ECLS day <i>without</i> extubation (n=61)	p-value
<b>Clinical data and lab test</b>						
Days from beginning of ECLS*	2 (2 - 3)	4 (2 - 6)	< 0.01	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	0.36
Days from beginning of mechanical ventilation	2 (2 - 3)	4 (2 - 6)	< 0.01	2 (2 - 4)	2 (1 - 4)	0.33
RASS± -1, 0 or 1	85% (82)	44% (389)	< 0.01	80% (49)	77% (47)	0.22
Mean arterial pressure (median, mmHg)	72 (69 - 79)	68 (64 - 71)	< 0.01	71 (69 - 75)	70 (67 - 77)	0.48
Respiratory rate (median, per min)	14 (10 - 16)	14 (12 - 16)	< 0.01	15 (10 - 16)	14 (12 - 18)	0.08
pH (lowest value)	7.4 ± 0.1	7.3 ± 0.1	0.08	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	0.78
Lactates (highest value, mmol/L)	2.3 (1.8 - 3.1)	2.7 (1.9 - 5)	< 0.01	2.4 (1.6 - 3.9)	2.3 (1.8 - 4)	0.83
PaCO <sub>2</sub> (highest value, kPa)	5.6 (4.9 - 6.1)	5.7 (5.2 - 6.4)	0.03	5.5 (5.1 - 6)	5.6 (4.6 - 6.2)	0.74
PaO <sub>2</sub> (lowest value, kPa)	12 (11 - 13)	11 (10 - 13)	0.88	11 (10 - 12)	12 (10 - 13)	0.38
Hemoglobin (g/dL)	100 (77 - 111)	87 (71 - 105)	0.03	102 (77 - 111)	103 (78 - 112)	0.9
Platelets (G/L)	123 (97 - 167)	84 (52 - 121)	< 0.01	122 (97 - 163)	111 (73 - 165)	0.84
Bilirubin (mmol/L)	17 (12 - 28)	19 (11 - 37)	< 0.01	22 ± 21	20 ± 19	0.47
Creatinine (µmol/L)	164 (97 - 218)	159 (88 - 268)	0.55	211 (121 - 275)	146 (94 - 190)	0.22
CRP (mg/L)	140 ± 90	202 ± 126	< 0.01	132 ± 98	114 ± 101	0.67
<b>Treatments</b>						
Propofol (g)	1,1 (0 - 1,9)	2,0 (0,7 - 2,7)	0.01	1,2 (0 - 1,9)	1,7 (0,1 - 2,4)	0.34
Remifentanil (mg)	0.66 ± 1.8	0.56 ± 2	0.62	0.46 ± 1.5	0.96 ± 2.5	0.18
Sufentanil (mg)	46.5 (0 - 190)	305 (28.5 - 395)	0.32	100 (0 - 225)	85 (0 - 275)	0.81
Cisatracurium (mg)	15 ± 40	115 ± 1645	0.06	15 ± 45	40 ± 115	0.11
Norepinephrine (mg)	8 (1 - 17)	17 (5 - 30)	< 0.01	7 (1 - 14)	7 (2 - 15)	0.58
Dobutamine (mg)	225 (0 - 360)	180 (0 - 360)	0.46	215 (0 - 360)	225 (0 - 395)	0.48
Antibiotic therapy ongoing	12% (12)	20% (174)	0.01	8% (5)	7% (4)	0.73
<b>ECLS and mechanical ventilation</b>						
ECLS flow (mean, L/min)	3.5 ± 1.1	3.8 ± 1.2	0.03	3.5 ± 1.2	3.5 ± 1	0.98
Sweep gas (mean, L/min)	3 (2.5 - 4)	3.8 (3 - 4.8)	< 0.01	3.5 (2.5 - 4.8)	3.4 (2.5 - 4.2)	0.44
FiO <sub>2</sub> on ECLS (higher value, %)	60 (48 - 60)	60 (50 - 70)	< 0.01	60 (50 - 65)	50 (50 - 60)	0.21
FiO <sub>2</sub> (median, %)	50 (40 - 50)	55 (50 - 65)	< 0.01	50 (40 - 50)	50 (40 - 50)	0.66
PEP± (mean, cmH2O)	7 (5.5 - 8)	8 (6.9 - 9)	< 0.01	7 (6.1 - 7.6)	7 (5.3 - 8.7)	0.52

**Table 2: Characteristics of ECLS days.**

Each day spent on ECLS was described according to the data collected daily. The original cohort included 880 days without extubation and 97 days including extubation. The matching process created a cohort of 2 × 61 ECLS days associated with single patients.

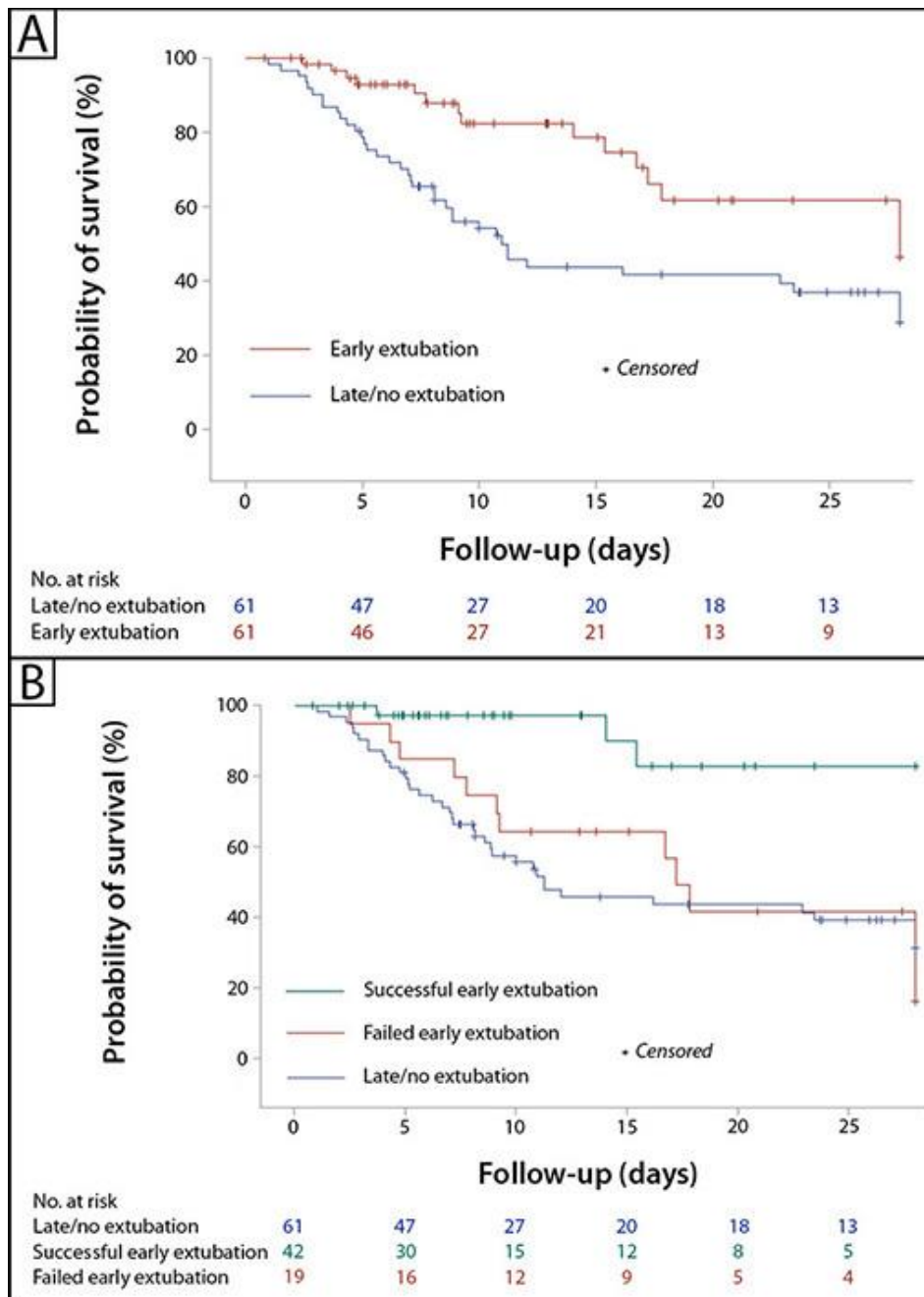
ECLS days and the corresponding patients with and without early extubation had comparable values of almost all observed data (Table 2). Notably, age, SAPS-II, ECLS indications and medical history did not differ between the two groups, apart from obstructive sleep apnea patients, who were significantly overrepresented in the early-extubation group

(15% vs 3%,  $p = 0.03$ , Table 1). Daily hemodynamic parameters, gas analyses, inflammatory biomarkers, ECLS parameters, neurological status, vasopressor use and anesthetic drug use were all comparable (Table 2). The two groups did not differ according to the number of days spent under ECLS and mechanical ventilation before ECLS-day matching. Pulmonary infection was defined as a positive sputum culture accompanied by acute infiltrate on a chest radiograph and needing antibiotic treatment. Urinary infection was defined as a positive urine culture needing antibiotic treatment.

### 3) *Survival analysis*

Survival at day 28 was significantly better in early-extubated patients than in patients who did not undergo extubation during ECLS (HR 0.42 [0.23 – 0.77],  $p$ -value = 0.005) in the propensity-score-matched cohort (Figure 2A). The univariate Cox model showed that survival was also significantly associated with age and high blood pressure but not with ECLS indication or SAPS-II score at admission.

Age, SAPS-II score, sex, high blood pressure, lung disease and ECLS for acute coronary syndrome were thus included and retained in the multivariate Cox model in addition to extubation strategy. Extubation (adjusted HR = 0.37 [0.2 – 0.68],  $p$ -value = 0.002) and high blood pressure (adjusted HR = 1.78 [1.02 – 3.10],  $p$ -value = 0.043) were significantly associated with survival in the multivariate analyses (Appendix). Causes of death did not significantly differ between the two groups (Appendix).



**Figure 2: Survival curves.**

**A:** Kaplan-Meier curve of survival according to extubation strategy (p-value = 0.005). **B:** Survival analysis according to extubation success (successful early extubation vs. late/no extubation: p-value < 0.001; successful vs. failed early extubation: p-value = 0.006; failed early extubation vs. late/no extubation: p-value = 0.351).

Among the 61 matched patients who underwent extubation during ECLS, 19 (31.1%) had an extubation failure. Survival analyses comparing these 3 groups (successful extubation, failed extubation, and no extubation during ECLS) showed that patients who underwent successful extubation (survival at day 28 = 39/42) had a significantly better prognosis than those who underwent failed extubation (survival at day 28 = 7/19, p-value = 0.006) or no extubation (survival at day 28 = 24/61, p-value < 0.001) (Figure 2B). No significant difference was found between patients who underwent failed extubation and patients who were not extubated (p-value = 0.351).

#### 4) *Secondary outcomes*

Patients extubated during ECLS were more likely to be alive at days 7 and 28 than those who were not extubated (p-value < 0.001 for both, Table 3). Among the survivors, the length of stay in the ICU was significantly lower in the early-extubation group (19.6±8.6 vs. 12.2±8.7, p-value = 0.001). The frequency of pulmonary infection was increased in patients extubated after ECLS weaning (31.2% vs 14.8%, p-value = 0.031).

	Late or no extubation (n=61)	Early extubation (n=61)	p-value
Alive at day 7	69% (42)	93% (57)	< 0.01
Alive at day 28	39% (24)	75% (46)	< 0.01
LOS in ICU (days, in living patients)	20 ± 8.9	12 ± 8.7	< 0.01
Respiratory infection in ICU	31% (19)	15% (9)	0.03
Urinary infection in ICU	16% (10)	15% (9)	-
Groin infection in ICU	15% (9)	15% (9)	-
Acute lower limb ischemia	10% (6)	4.9% (3)	-
Bleeding around ECLS cannula	8.2% (5)	4.9% (3)	-
Number of RBC packs transfused	3.1 ± 5.5	1.9 ± 4.9	-
Number of plasma packs transfused	2.5 ± 6.3	1.0 ± 3.1	-
Number of platelet packs transfused	0.7 ± 1.5	0.3 ± 0.9	-

**Table 3: Secondary outcomes**

Safety indicators did not differ between the groups, and awakened ECLS patients did not have increased rates of groin infection, acute lower limb ischemia or bleeding around the cannula.

### 5) *Sensitivity analyses*

The use of caliper widths of 1/20, 1/5 and 1/2 of the PS standard deviation did not change the primary outcome (all p-values < 0.05). Only a very small caliper width of 1/40 of the PS standard deviation was not associated with a statistically significant difference in survival (HR = 0.58 [0.30 – 1.11], p-value = 0.09), probably due to a considerable reduction in sample size as a result of the very restrictive matching strategy (41 patients in each group versus 61 in the main study).

Our results did not change when we defined the day of ICU admission as day one of follow-up or when we used the original data set without imputing the missing data. Survival analysis at days 7, 14, 30 and 60 produced a p-value < 0.05 in all cases.

## **Discussion**

---

Our results indicate that early extubation is independently associated with a better prognosis in VA-ECLS patients. The results were consistent on all criteria: survival at day 28, survival at day 7, length of stay in the ICU, and pulmonary infections. These results are consistent with current recommendations regarding daily attempts at reducing sedation in the ICU [21–23].

Regardless of the global outcome, several authors have reported that awake ECLS is safe [8–14]. The main adverse events observed were bleeding complications, groin infection and lower limb ischemia, but these events were no more frequent in extubated patients than in

non-extubated patients [8, 12, 14]. Mobilization related to active physical therapy in awake ECLS patients was not associated with ECLS-related complications [11]. Hemodynamic and laboratory markers were similar between awake patients and controls [12]. Our study reached the same conclusions regarding safety analyses, showing that groin infection, acute lower limb ischemia, bleeding around the ECLS cannula and the number of transfused red blood cell packs were not different between groups.

Ellouze et al. [14] reported a 2-year retrospective study comparing 15 extubated and 42 non-extubated patients during ECLS. The absence of extubation during ECLS was found to be an independent risk factor for mortality at day 30, but non-early-extubated patients were probably in worse condition at admission and throughout the ICU stay. Ventilator associated pneumonia (VAP) were twice as frequent in late-extubated or non-extubated patients as in early-extubated patients. Magunia et al. [13] conducted a 2-year retrospective study with a different strategy, comparing 43 early-extubated patients (intervention) to 20 patients who were extubated after ECLS weaning (control). The 69 patients who were never extubated were not analyzed. Mortality, length of stay (LOS) in the ICU, and VAP did not differ between the two groups, whereas lactate levels over the first 24 hours in the ICU were higher in the control group than in the intervention group. In 2017, our team retrospectively compiled data gathered from 196 patients over 4 years [8]. Extubated patients under ECLS had a significantly reduced mortality, hospital LOS and VAP rate, whereas ECLS complications were similar. Once again, early-extubated patients had a reduced SAPS-II score, and the ECLS indications differed, with cardiac arrest being overrepresented in the non-early extubation group. In 2021, Tukacs et al. [24] conducted a qualitative study collecting 14 ECLS experts' opinions about extubation strategies for adult ECLS patients. Several barriers to early extubation were found, including the paucity of evidence about early extubation and the absence of guidelines for mechanical ventilation management in ECLS

patients. However, several experts reported the personal opinion that early ventilator weaning could be beneficial for ECLS patients and will be an increasingly common practice in years to come. We believe our study supports this argument.

The main strength of our study lies in its original statistical analysis aiming to maximize control of confounding factors that were consistently present in previous studies. We defined the observation unit as a single day spent by a single patient on ECLS instead of a patient's whole ICU stay, and we matched patients who were extubated with those who were not extubated on a defined day according to their a priori probability of extubation for each day spent on ECLS. The matched populations were similar in all observed variables, building our confidence in the clinical comparability between the control and intervention groups. Our model was robust regarding sensitivity analyses, with constant conclusions irrespective of reasonable caliper variations or changes in the dates of the observations. However, there are several noteworthy limitations inherent to our monocentric study design: the PS strategy can never be as effective as a controlled randomized prospective study in terms of managing confounding factors, and PS matching led to the inclusion of only 122 patients due to the exclusion of patients with extreme PS values. Moreover, PS calculation is possible only with collected variables, and it remains possible that uncollected confounding factors could create a masked difference between the two groups, which could be responsible for the observed outcome difference. Comparisons using other PS techniques, such as quintile methods or inverse probability of treatment weighting (IPTW), were not feasible because defining the observation unit as one day spent by one patient on ECLS implies that a patient can be represented several times in the unpaired original cohort, introducing non-independent data.

In the ICU, there is a 20% rate of extubation failure in patients considered to be at high risk [25], and reintubation is associated with high mortality [26]. Our study suggests that a strategy of early extubation was associated with a superior outcome, but patients who

underwent failed early extubation did not have a different prognosis than control patients, showing that the mere intention of early extubation was not a determinant of the outcome. If such a difference had been present, it could have suggested a failure of our matching strategy, potentially due to different degrees of severity between the control and intervention groups. Nevertheless, we remain cautious in interpreting the calculated hazard ratio, owing first to its confidence interval and second to the fact that our analyses are based on a retrospective study. However, designing a prospective randomized trial is probably unrealistic given the ethical considerations that would arise from keeping patients on unnecessary mechanical ventilation. To this date, ClinicalTrials.gov does not reference study about this topic.

Our control group presented the worst outcomes by a significant margin, with increased mortality and extended LOS in the ICU. Complications of prolonged mechanical ventilation, especially ventilator-acquired pneumonia, could contribute to these poor outcomes. Several hypotheses could explain why some patients were maintained on MV while other patients with similar characteristics were not. Our leading hypothesis is that our data collection could be incomplete due to variables that were not included in the daily records: failures in attempted sedation reduction, uncertain neurological outcomes, a considerable daily workload, and concerns about the risk of hemodynamic events or local complications near the cannula.

## **Conclusion**

---

Early ventilator weaning was associated with significantly reduced mortality in a comparable, propensity-score-matched cohort of VA-ECLS patients. The success or failure of this weaning was a key prognostic predictor, and the safety outcomes were reassuring. In the absence of a prospective controlled randomized study exploring the specific impact of early

extubation in VA-ECLS patients, the causality remains uncertain. However, our study offers strong support for the case that a strategy of early extubation is safe and could benefit patients in terms of outcomes.

## **Version française**

# **Impact pronostique de l'extubation des patients sous ECMO veino-artérielle : une étude après appariement par score de propension.**

Alexandre Behouche<sup>1</sup>, Lucie Gaide-Chevronnay<sup>1</sup>, Juliette Piot<sup>1</sup>, Maxime Durost<sup>1</sup>, Anais Adolle<sup>1</sup>, Yann Le Guen<sup>1</sup>, Antoine Vilotitch<sup>2</sup>, Jean-Luc Bosson<sup>2</sup>, Alexandre Sebestyen<sup>3</sup>,  
Michel Durand<sup>1</sup>, Pierre Albaladejo<sup>1,2</sup>.

### **Affiliations:**

1-Department of Anesthesiology and Critical Care, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

2- Grenoble Alpes University Hospital, Themas, Timc-Imag Umr-5525, Grenoble, France

3- Department of Cardiac Surgery, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

# Résumé

## Contexte

La stratégie d'extubation des patients assistés par ECMO veino-artérielle (ECMO-VA) reste mal définie. En effet, la plupart des études de la littérature à ce sujet sont entachées de biais significatifs, rendant leur interprétation délicate. Notre objectif est d'explorer l'impact pronostique d'une stratégie d'extubation précoce des patients sous ECMO-VA après contrôle des facteurs de confusion.

## Méthodologie

Nous avons conduit une étude rétrospective incluant 241 patients sur les 10 dernières années, assistés par ECMO-VA pendant au moins 48h. Cette cohorte correspondait à un total de 977 journées passées sous assistance. La probabilité a priori que chacune de ces journées passées sous ECMO-VA comporte une extubation a été modélisée en fonction des résultats biologiques quotidiens, des médicaments administrés, des paramètres de monitoring clinique quotidiens, ainsi que des caractéristiques patients observées à l'admission en réanimation. Chaque journée se soldant par une extubation fut appariée à une journée n'en comportant pas selon cette probabilité a priori. Le critère de jugement principal était la survie à J28. Les critères de jugement secondaires comportaient la survie à J7, le taux d'infections respiratoires, ainsi que des critères de sécurité.

## Résultats

Deux cohortes de 61 patients, comparables selon toutes les variables observées, ont ainsi été constituées. La survie à J28 était significativement meilleure dans le groupe des patients extubés sous ECMO-VA en analyse univariée (p-value = 0.003) et multivariée (HR = 0.37 [0.2 – 0.68], p-value = 0.002). Les patients ayant subi un échec d'extubation sous ECMO-VA avait un pronostic comparable à ceux n'ayant pas été extubés sous ECMO-VA. Un succès d'extubation sous ECMO-VA était associé à un meilleur pronostic qu'un échec d'extubation ou à une absence d'extubation sous ECMO-VA (p-value = 0.006 and < 0.001, respectivement). La survie à J7 et le taux d'infections respiratoires étaient meilleurs dans le groupe « extubés ». Les données de sécurités ne différaient pas entre les deux groupes.

## Conclusion

L'extubation précoce sous assistance est associée à un meilleur pronostic dans notre étude appariée par score de propension. Les données de sécurité sont rassurantes. En l'absence d'étude prospective randomisée, la causalité reste néanmoins incertaine.

## **Introduction**

L'ExtraCorporeal Membranous Oxygenation (ECMO) est une thérapie de sauvetage et de suppléance cardio-pulmonaire par circulation extracorporelle, utilisée dans les défaillances cardiaques ou respiratoires graves. Ses indications vont de la défaillance cardiaque post-cardiotomie en chirurgie cardiaque (1) à l'arrêt cardiaque réfractaire (2), en passant par le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (3) ou le choc cardiaque réfractaire (4). L'usage est de maintenir ces patients sous anesthésie générale et ventilation mécanique (5).

La stratégie d'extubation des patients assistés par ECMO veino-artérielle (ECMO-VA) est actuellement mal définie. Si la levée des sédations est susceptible de comporter des phases d'agitation pouvant conduire à des évènements indésirables gravissimes (décanulation accidentelle), il est cependant bien établi que le pronostic et les complications infectieuses en réanimation sont négativement impactés par la durée de ventilation mécanique (6,7).

Plusieurs études ont montré qu'une extubation sous ECMO-VA avec poursuite de l'assistance chez un patient vigile est réalisable dans de bonnes conditions de sécurité, et semble associée à un meilleur pronostic et à de moindres complications de la ventilation mécanique (8–14). Cependant, les patients non-extubés étaient dans chacune de ces études significativement plus graves, constituant ainsi un potentiel facteur de confusion conduisant à pondérer l'apparent impact bénéfique de l'extubation précoce.

Le but de cette étude est d'explorer l'impact pronostique d'une stratégie de sevrage précoce de la ventilation mécanique chez les patients assistés par ECMO-VA après contrôle des facteurs de confusion.

## Méthodologie

---

### *1) Patients*

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique, incluant entre octobre 2010 (date de l'informatisation de notre service de réanimation) et décembre 2019 tous les patients assistés par ECMO-VA dans notre unité de réanimation cardiovasculaire et thoracique référente en matière d'assistance circulatoire. Les indications d'implantation d'ECMO-VA étaient le choc cardiogénique réfractaire, l'arrêt cardiaque réfractaire, la dysfonction cardiaque sévère post-cardiotomie, l'embolie pulmonaire grave, l'hypothermie sévère ou l'intoxication grave aux cardiotropes. Les ECMO veino-veineuses (ECMO-VV) implantées pour défaillance respiratoire isolée ainsi que les assistances dans le cadre de la greffe pulmonaire furent exclues de l'analyse en raison de la stratégie de sevrage de la ventilation mécanique spécifique. L'information et l'obtention du consentement des patients n'étant pas réalisables du fait du nombre de patients inclus sur une période prolongée de 10 ans, notre protocole fut soumis à notre comité éthique local, ainsi qu'à celui de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) pour validation (N° IRB 00010254-2021-086).

### *2) Gestion clinique*

La gestion clinique au quotidien des patients assistés par ECMO-VA dans notre service a été précédemment décrite dans la littérature (8), et est restée semblable tout au long de la période d'inclusion. Brièvement, les canulations fémorales artérielles et veineuses étaient majoritairement réalisées par voie chirurgicale, avec tentative systématique d'implantation d'une canule accessoire antérograde à visée de reperfusion du membre abordé. Le débit de pompe (Maquet® Rastatt, Germany) était ajusté afin de maintenir un index cardiaque

supérieur à 2L/min/m<sup>2</sup>. Les patients sédatisés étaient initialement ventilés à volume courant inférieur à 6mL/kg de poids idéal théorique, à une fréquence de 10 cycles par minute en adaptant la FiO<sub>2</sub> pour maintenir une oxymétrie de pouls > 95%. Chez les patients en ventilation spontanée, le balayage était ajusté afin de contrôler l'acidose respiratoire et de maintenir un pH physiologique.

L'anesthésie générale était entretenue au moyen de perfusion continue de propofol et de sufentanil. Dès la stabilisation hémodynamique, la sédation était levée afin de permettre une évaluation neurologique du patient. Le sevrage respiratoire était alors initié, et une extubation envisagée en l'absence de défaillance d'organe majeure chez un patient calme, coopérant, et ne présentant pas de détresse respiratoire sous paramètre d'assistance ventilatoire minimale.

La récupération myocardique était évaluée au moyen d'échocardiographies trans-thoraciques répétées afin de guider le sevrage de l'ECMO-VA, qui était réalisé par décroissances itératives du débit de pompe sous contrôle clinique et biologique strict. L'ECMO-VA était retirée après plusieurs heures sous 2L/min de débit associées à une bonne tolérance, et en présence d'une épreuve de clampage des canules favorable.

### **3) *Recueil des données***

Les données démographiques (âge, score de gravité initiale SAPS-II, sexe...) et à l'admission en réanimation (antécédents médicaux, indication d'assistance par ECMO-VA...), les évènements clefs au cours du séjour en réanimation (extubation, infection, date de sortie de réanimation, décès pendant et après le séjour en réanimation...) et les examens biologiques quotidiens (biochimie, gazométries sanguines, hémostase, microbiologie...) ont été collectés au moyen de l'analyse des dossiers médicaux.

Les doses journalières de médicaments (anesthésiques, vasopresseurs, inotropes, antibiotiques...) et les observations cliniques quotidiennes (score d'agitation-sédation RASS, paramètres hémodynamiques, oxymétrie de pouls...) ont été extraites de notre logiciel de soins critiques (Centricity Critical Care Clinisoft, GE Healthcare), ainsi que les dates d'implantation et d'explantation de l'ECMO-VA, et les dates de chaque intubation et extubation au cours du séjour en réanimation.

Les critères de sécurité de l'assistance circulatoire collectés comportaient les ischémies aiguës de membre, les saignements de la voie d'abord, l'infection du site d'implantation ainsi que les décanulations accidentelles.

#### ***4) Analyse statistique***

Le critère de jugement principal (survie à J28) a été exploré au moyen du test de log-rank ainsi que par modèle de Cox ajusté selon les principaux facteurs de risque de décès en réanimation. Les critères de jugement secondaires comportant la durée de séjour en réanimation, la mortalité à J7, les infections respiratoires, les infections urinaires, les infections de la voie d'implantation de l'ECMO-VA, l'ischémie aiguë de membre, les saignements relatifs aux canules d'assistance, ainsi que le nombre de produits sanguins labiles administrés au cours du séjour en réanimation. Une analyse en sous-groupe de la survie à J28 au moyen du test de log-rank fut également effectuée entre les patients extubés sous ECMO-VA avec succès, les patients ayant subi un échec d'extubation sous ECMO-VA, ainsi qu'avec les patients n'ayant pas été extubés sous ECMO-VA.

Les patients ayant été extubés avant le sevrage de l'ECMO-VA furent considérés comme faisant partie du groupe intervention. Les patients n'ayant pas été extubés avant le sevrage de l'ECMO-VA constituaient le groupe contrôle. Un échec d'extubation était défini comme une

réintubation non prévue dans les 48h suivant l'extubation. L'infection pulmonaire était définie comme une culture de prélèvement pulmonaire profond ou de cyto bactériologie trachéale positive associée à une opacité radiologique évocatrice nécessitant introduction d'antibiotiques. L'infection urinaire était définie comme une culture urinaire positive nécessitant introduction d'antibiotiques.

Nous avons considéré comme unité d'observation chaque journée de chaque patient passée sous ECMO-VA (journée-ECMO). Chacune de ces journées-ECMO pouvait ainsi contenir ou non l'évènement « extubation ». La probabilité a priori de chacune de ces journées de contenir une extubation (score de propension) fut modélisée et calculée selon l'ensemble des paramètres collectés permettant de décrire l'état clinique quotidien du patient (doses de médicaments, biologie, éléments de surveillance clinique...), ainsi que son contexte médical (antécédents, âge, gravité initiale...) (15–17). Les variables collectées comportant moins de 20% de données manquantes furent traitées selon la méthode d'imputation multiple. Un score de propension (PS) pour chaque imputation générée fut ainsi calculé, puis combiné en un PS moyen (18). Nous avons inclus dans le modèle de propension l'ensemble des données démographiques et clinico-biologiques collectées. L'ajustement du modèle fut évalué au moyen de la C-statistique(19).

Chaque journée-ECMO comportant une extubation fut appariée en 1:1 (si possible) avec une journée-ECMO ne comportant pas d'extubation au moyen de ce PS, afin de construire deux groupes aussi comparables que possible et ne différant que par la présence ou non de l'extubation. L'appariement fut effectué selon le plus proche voisin avec une tolérance bornée à 1/10ème de la déviation standard du score de propension. Après chaque réussite d'appariement, nous avons retiré de pool de journées-ECMO sans extubation toutes les journées-ECMO relatives au même patient. Ainsi, chaque patient ne pouvait avoir qu'une et

seule journée-ECMO sélectionnée pour l'appariement, et ne pouvait pas être inclus à la fois dans le groupe intervention et dans le groupe contrôle. La cohorte explorée n'incluait que les patients ayant des journées-ECMO appariées. Le jour 1 de suivi fut défini comme la date de la journée-ECMO sélectionnée pour appariement.

Les variables qualitatives furent présentées sous la forme « nombres [pourcentage] », et furent analysées au moyen du test du Chi<sup>2</sup>. Les variables quantitatives furent présentées sous la forme « moyenne ± déviation standard » ou « médiane [1<sup>er</sup> quartile – 3<sup>ème</sup> quartile] » selon leur distribution, et furent analysées au moyen du test T de Student ou du test de Wilcoxon. Toutes les variables observées sur l'ensemble brut des journées-ECMO furent explorées au moyen du test du Chi<sup>2</sup>, du T-Test, du test de Wilcoxon et du calcul de la différence moyenne standardisée. La même exploration fut ensuite menée uniquement sur la population des journées-ECMO appariées afin d'évaluer la performance d'équilibrage du modèle (20).

Les analyses de survie portant sur le critère de jugement principal ont été conduites au moyen du test de log-rank et du modèle de Cox ajusté sur les principaux facteurs de risque de décès en réanimation. Les variables associées à une p-value < 0.2 furent ensuite successivement incluses dans un modèle de Cox multivariées, et conservées dans celui-ci uniquement si leur p-value ajustée était inférieure à 0.15. Les analyses de survie secondaires furent conduites au moyen du test de log-rank.

Afin d'évaluer la robustesse de notre modèle, nous avons procédé à des analyses de sensibilité en évaluant le critère de jugement principal selon différents seuils de tolérance lors de l'étape d'appariement (1/40, 1/20, 1/5 et 1/2 de la déviation standard du score de propension), en redéfinissant le jour 1 de suivi comme le jour d'admission en réanimation, en utilisant un jeu de données natif sans remplacement des données manquantes par imputation multiple, ainsi qu'en modulant la date de censure de l'analyse de survie à J7, J14, J30 et J60.

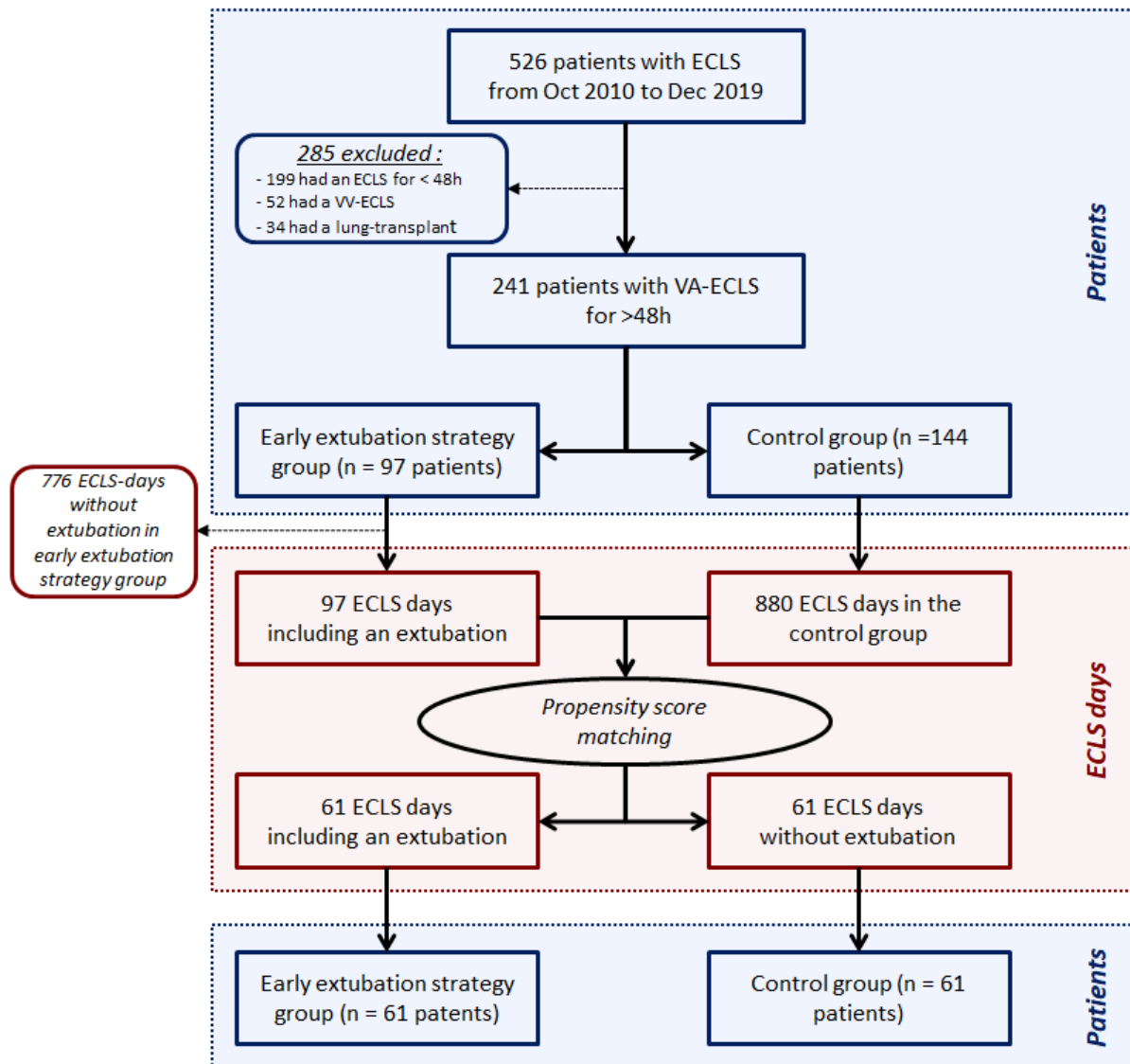
L'exploration statistique et la gestion de données furent effectuées au moyen du logiciel SAS 9.4.

## Résultats

---

### *1) Description de la cohorte native*

526 patients consécutifs assistés par ECMO furent admis dans notre réanimation sur une période de 9 ans. Parmi eux, 199 furent assistés moins de 48 heures (décès ou sevrage précoce) et furent exclus. 52 furent implantés d'une ECMO-VV et 34 furent assistés dans les suites d'une transplantation pulmonaire, et furent également exclus. 241 patients avec ECMO-VA d'une durée supérieure à 48 heures ont donc été inclus, représentant ainsi 977 journées-ECMO (Figure 1).



**Figure 1 : Diagramme de flux**

Les caractéristiques à l'admission des patients inclus, ainsi que celles des journées-ECMO en découlant sont présentées respectivement dans la Table 1 et la Table 2. Les patients sans extubation au cours de leur assistance par ECMO-VA présentaient un score de gravité SAPS-II significativement plus élevé que les patients extubés sous assistance ( $62.2 \pm 16.6$  vs.  $49.3 \pm 13.2$ ,  $p$ -value  $<0.01$ ). Les journées-ECMO ne comportant pas d'extubation étaient caractérisées par une durée d'assistance par ECMO-VA plus longue, une durée passée sous ventilation mécanique plus importante, une tension artérielle plus basse, un état neurologique

moins favorable, une température moyenne plus basse, ainsi que des doses de propofol et de noradrénaline plus importantes en comparaison des journées-ECMO comportant une extubation. Les débits de pompe, le balayage, la PEP et les niveaux de FiO<sub>2</sub> étaient significativement plus hauts dans la cohorte de journées-ECMO sans extubation. Les marqueurs inflammatoires étaient quant à eux significativement plus bas dans les journées-ECMO comportant une extubation, lesquelles étaient également moins associées à un traitement antibiotique.

	Original cohort			Final Cohort		
	Early extubation strategy group (n=97 patients)	Control group (n=144 patients)	p-value	Early extubation strategy group (n=61 patients)	Control group (n=61 patients)	p-value
Age (y)	58 (48 - 69)	59 (51 - 70)	0.36	57 (48 - 71)	63 (52 - 71)	0.16
BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	24 ± 4	26 ± 5	0.03	25 ± 4	25 ± 6	0.76
Sex (males)	78% (76)	69% (99)	0.1	77% (47)	66% (40)	0.16
SAPS-II†	49 ± 13	62 ± 17	< 0.01	52 ± 14	55 ± 16	0.33
<b>Medical history</b>						
Hypertension	37% (36)	38% (54)	0.95	38% (23)	44% (27)	0.46
Coronary artery disease	28% (27)	26% (37)	0.71	28% (17)	33% (20)	0.55
Impaired left ventricular function	37% (36)	26% (38)	0.08	26% (16)	31% (19)	0.55
COPD‡	7% (7)	6% (9)	0.77	8% (5)	7% (4)	0.73
OSA§	13% (13)	7% (10)	0.09	15% (9)	3% (2)	0.03
Lung disease (other than OSA and COPD)	7% (7)	15% (21)	0.08	5% (3)	13% (8)	0.11
<b>ECLS indication(s)</b>						
Postcardiotomy	59% (57)	58% (83)	0.86	41% (25)	49% (30)	0.36
Acute coronary syndrome	36% (35)	40% (58)	0.51	41% (25)	41% (25)	1
Refractory cardiac arrest	14% (14)	23% (33)	0.1	13% (8)	15% (9)	0.79
Recovered cardiac arrest	15% (15)	17% (25)	0.7	18% (11)	16% (10)	0.81
Valvulopathy	18% (17)	20% (29)	0.61	20% (12)	26% (16)	0.39
Intra-aortic balloon counterpulsation	32% (31)	17% (25)	0.01	25% (15)	25% (15)	1

**Table 1 : Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation**

Les patients bénéficiaient (groupe « Early extubation », n = 97) ou non (groupe « Late or no extubation », n = 144) d'une extubation avant le sevrage de l'ECMO-VA. La partie « Native cohort » présente les caractéristiques des patients à l'admission en réanimation. Les caractéristiques des patients sélectionnés (n = 61 dans chaque groupe) par la procédure d'appariement sont présentées sur la partie droite (« Matched cohort »).

## ***2) Description de la cohorte appariée***

La procédure d'appariement par score de propension généra une cohorte de 61 journées-ECMO avec extubation (groupe intervention) et 61 journées-ECMO sans extubation (groupe contrôle), correspondant à 122 patients uniques. La distribution des patients sélectionnés par l'appariement était uniforme et comparable au fil des 9 années de suivi entre les deux groupes (Annexe). La tolérance d'appariement fut calculée à 0.02, correspondant à un dixième de la déviation standard du score de propension. La C-statistique fut mesurée à 0.92.

	Original dataset			Matched dataset		
	ECLS day <i>including</i> an extubation in early extubation strategy group (n=97)	ECLS day in <i>control group</i> (n=880)	p-value	ECLS day <i>including</i> an extubation (n=61)	ECLS day <i>without</i> extubation (n=61)	p-value
<b>Clinical data and lab test</b>						
Days from beginning of ECLS*	2 (2 - 3)	4 (2 - 6)	< 0.01	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	0.36
Days from beginning of mechanical ventilation	2 (2 - 3)	4 (2 - 6)	< 0.01	2 (2 - 4)	2 (1 - 4)	0.33
RASS± -1, 0 or 1	85% (82)	44% (389)	< 0.01	80% (49)	77% (47)	0.22
Mean arterial pressure (median, mmHg)	72 (69 - 79)	68 (64 - 71)	< 0.01	71 (69 - 75)	70 (67 - 77)	0.48
Respiratory rate (median, per min)	14 (10 - 16)	14 (12 - 16)	< 0.01	15 (10 - 16)	14 (12 - 18)	0.08
pH (lowest value)	7.4 ± 0.1	7.3 ± 0.1	0.08	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	0.78
Lactates (highest value, mmol/L)	2.3 (1.8 - 3.1)	2.7 (1.9 - 5)	< 0.01	2.4 (1.6 - 3.9)	2.3 (1.8 - 4)	0.83
PaCO <sub>2</sub> (highest value, kPa)	5.6 (4.9 - 6.1)	5.7 (5.2 - 6.4)	0.03	5.5 (5.1 - 6)	5.6 (4.6 - 6.2)	0.74
PaO <sub>2</sub> (lowest value, kPa)	12 (11 - 13)	11 (10 - 13)	0.88	11 (10 - 12)	12 (10 - 13)	0.38
Hemoglobin (g/dL)	100 (77 - 111)	87 (71 - 105)	0.03	102 (77 - 111)	103 (78 - 112)	0.9
Platelets (G/L)	123 (97 - 167)	84 (52 - 121)	< 0.01	122 (97 - 163)	111 (73 - 165)	0.84
Bilirubin (mmol/L)	17 (12 - 28)	19 (11 - 37)	< 0.01	22 ± 21	20 ± 19	0.47
Creatinine (µmol/L)	164 (97 - 218)	159 (88 - 268)	0.55	211 (121 - 275)	146 (94 - 190)	0.22
CRP (mg/L)	140 ± 90	202 ± 126	< 0.01	132 ± 98	114 ± 101	0.67
<b>Treatments</b>						
Propofol (g)	1,1 (0 - 1,9)	2,0 (0,7 - 2,7)	0.01	1,2 (0 - 1,9)	1,7 (0,1 - 2,4)	0.34
Remifentanil (mg)	0.66 ± 1.8	0.56 ± 2	0.62	0.46 ± 1.5	0.96 ± 2.5	0.18
Sufentanil (mg)	46.5 (0 - 190)	305 (28.5 - 395)	0.32	100 (0 - 225)	85 (0 - 275)	0.81
Cisatracurium (mg)	15 ± 40	115 ± 1645	0.06	15 ± 45	40 ± 115	0.11
Norepinephrine (mg)	8 (1 - 17)	17 (5 - 30)	< 0.01	7 (1 - 14)	7 (2 - 15)	0.58
Dobutamine (mg)	225 (0 - 360)	180 (0 - 360)	0.46	215 (0 - 360)	225 (0 - 395)	0.48
Antibiotic therapy ongoing	12% (12)	20% (174)	0.01	8% (5)	7% (4)	0.73
<b>ECLS and mechanical ventilation</b>						
ECLS flow (mean, L/min)	3.5 ± 1.1	3.8 ± 1.2	0.03	3.5 ± 1.2	3.5 ± 1	0.98
Sweep gas (mean, L/min)	3 (2.5 - 4)	3.8 (3 - 4.8)	< 0.01	3.5 (2.5 - 4.8)	3.4 (2.5 - 4.2)	0.44
FiO <sub>2</sub> on ECLS (higher value, %)	60 (48 - 60)	60 (50 - 70)	< 0.01	60 (50 - 65)	50 (50 - 60)	0.21
FiO <sub>2</sub> (median, %)	50 (40 - 50)	55 (50 - 65)	< 0.01	50 (40 - 50)	50 (40 - 50)	0.66
PEP± (mean, cmH2O)	7 (5.5 - 8)	8 (6.9 - 9)	< 0.01	7 (6.1 - 7.6)	7 (5.3 - 8.7)	0.52

**Table 2 : Caractéristiques des journées-ECMO**

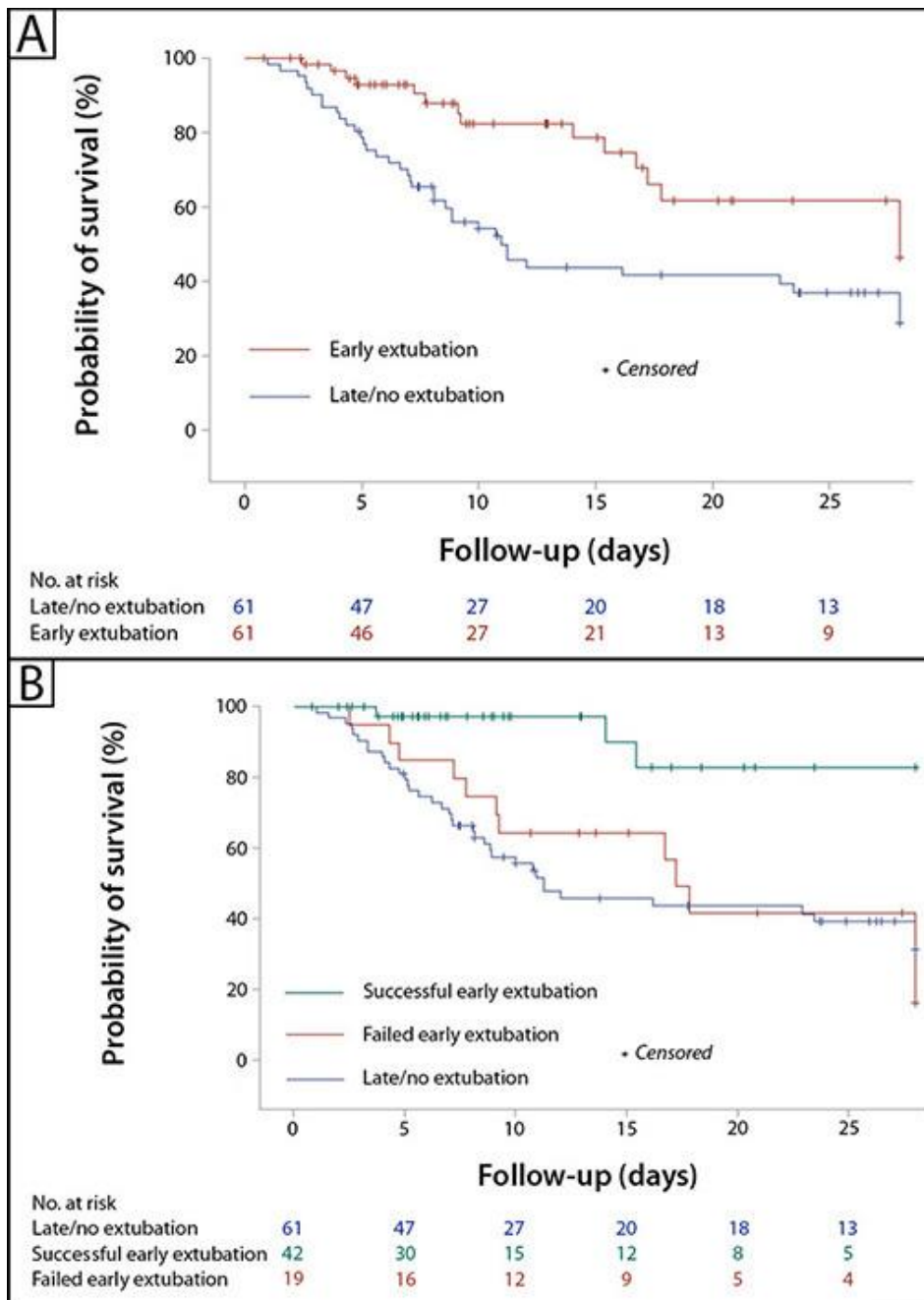
Chaque journée passée sous ECMO-VA est décrite selon les données quotidiennes enregistrées. La cohorte brute (« Native cohorte ») se compose de 880 journées-ECMO sans extubation et 97 journées-ECMO comportant une extubation. La procédure d'appariement a généré une cohorte de 2 x 61 journées-ECMO (« Matched cohort »).

Les journées-ECMO appariées et les patients auxquelles celles-ci se rapportent dans chacun des deux groupes étaient comparables selon quasi toutes les variables observées (Table 2).

Notamment l'âge, le score de gravité initiale SAPS-II, l'indication d'assistance et les antécédents médicaux ne différaient pas entre les deux groupes à l'exception du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) qui était significativement surreprésenté dans le groupe intervention (15% vs 3%,  $p = 0.03$ , Table 1. Les paramètres hémodynamiques quotidiens, les gazométries sanguines, les marqueurs inflammatoires, les paramètres de l'ECMO-VA, l'état neurologique, les doses de vasopresseurs et de médicaments anesthésiques étaient quant à eux comparables (Table 2). Les deux groupes ne différaient également pas selon le nombre de jours passés sous ECMO-VA ou sous ventilation mécanique avant l'appariement des journées-ECMO.

### 3) *Analyse de survie*

La survie à J28 était significativement meilleure dans le groupe extubation sous ECMO-VA comparée aux patients sans extubation précoce (HR 0.42 [0.23 – 0.77],  $p$ -value = 0.005) dans la cohorte appariée par score de propension (Figure 2A). Le modèle de Cox univarié montrait également une survie significativement associée à l'âge et à l'antécédent d'hypertension artérielle, mais pas à l'indication d'ECMO-VA ni au score SAPS-II à l'admission. L'âge, le SAPS-II, le sexe, l'antécédent d'hypertension artérielle, l'antécédent de maladie pulmonaire et l'indication d'implantation d'ECMO-VA pour syndrome coronarien aigu furent inclus et conservés dans le modèle de Cox multivarié en plus de la stratégie d'extubation. La stratégie d'extubation (HR ajusté = 0.37 [0.2 – 0.68],  $p$ -value = 0.002) et l'antécédent d'hypertension artérielle (HR ajusté = 1.78 [1.02 – 3.10],  $p$ -value = 0.043) était significativement associés à la survie en analyse multivariée (Annexe). Les causes de la mort n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes (Annexe).



**Figure 2 : Courbes de survie**

**A:** Courbe de survie de Kaplan Meier selon la stratégie d'extubation (p-value = 0.005).

**B:** Analyse de survie selon le résultat de l'extubation :

- Extubation précoce réussie (« Successful early extubation ») vs. pas d'extubation sous ECMO-VA (« Late/no extubation ») : p-value < 0.001.
- Extubation précoce réussie vs. échec d'extubation précoce (« Failed early extubation ») : p-value = 0.006.
- Echec d'extubation précoce vs. pas d'extubation sous ECMO-VA : p-value = 0.351).

Parmi les 61 patients qui bénéficièrent d'une extubation durant leur assistance par ECMO-VA, 19 (31.1%) subirent un échec d'extubation. Les analyses de ces trois sous-groupes (extubation réussie, échec d'extubation, extubation non tentée durant l'ECMO-VA) mirent en évidence une survie significativement meilleure chez les patients avec réussite d'extubation précoce (survie à J28 = 39/42) comparé aux patients avec échec d'extubation (survie à J28 = 7/19, p-value = 0.006) ou sans extubation précoce tentée (survie à J28 = 24/61, p-value < 0.001) (Figure 2B). Aucune différence statistique en matière de survie ne fut mise en évidence entre les patients avec échec d'extubation précoce et les patients sans extubation précoce tentée (p-value = 0.351).

#### 4) Critères de jugement secondaires

Les patients extubés sous ECMO-VA présentaient un meilleur taux de survie à J7 et J28 (p-value < 0.001, Table 3). Parmi les survivants, la durée de séjour en réanimation était significativement plus basse dans le groupe extubation sous ECMO-VA (19.6 ± 8.6 vs. 12.2 ± 8.7, p-value = 0.001). Les infections pulmonaires étaient plus fréquentes dans le groupe de patients extubés après sevrage de l'ECMO-VA (31.2% vs 14.8%, p-value = 0.031).

	Late or no extubation (n=61)	Early extubation (n=61)	p-value
Alive at day 7	69% (42)	93% (57)	< 0.01
Alive at day 28	39% (24)	75% (46)	< 0.01
LOS in ICU (days, in living patients)	20 ± 8.9	12 ± 8.7	< 0.01
Respiratory infection in ICU	31% (19)	15% (9)	0.03
Urinary infection in ICU	16% (10)	15% (9)	-
Groin infection in ICU	15% (9)	15% (9)	-
Acute lower limb ischemia	10% (6)	4.9% (3)	-
Bleeding around ECLS cannula	8.2% (5)	4.9% (3)	-
Number of RBC packs transfused	3.1 ± 5.5	1.9 ± 4.9	-
Number of plasma packs transfused	2.5 ± 6.3	1.0 ± 3.1	-
Number of platelet packs transfused	0.7 ± 1.5	0.3 ± 0.9	-

**Table 3 : Critères de jugement secondaires**

Les critères de sécurité ne différaient pas entre les deux groupes, notamment les patients du groupe intervention ne présentaient pas plus d'infection de la voie d'abord, d'ischémie aiguë de membre ou de saignements relatifs à l'assistance.

### 5) *Analyses de sensibilité*

L'utilisation de seuils de tolérance différents au cours de l'appariement (1/20, 1/5 et 1/2 de la déviation standard du score de propension) n'avait pas d'impact sur le critère de jugement principal (p-value < 0.05). Seule l'utilisation d'un seuil extrêmement restreint (1/40 de la déviation standard du score de propension) rendait une analyse de survie non statistiquement différente entre les deux groupes (HR = 0.58 [0.30 – 1.11], p-value = 0.09), probablement en raison d'une importante réduction de la taille de l'échantillon ainsi exploré consécutif à une procédure d'appariement très restrictive (41 patients par groupe *versus* 61 dans l'analyse principale).

La modification de la définition du premier jour de suivi, considérant ce dernier comme le premier jour du séjour en réanimation en lieu et place du jour d'inclusion dans l'étude, ainsi que l'analyse sur jeu de données brutes sans remplacement des données manquantes ne modifiaient pas les conclusions principales. Les analyses de survie à J7, J14, J30 et J60 étaient toutes statistiquement significatives (p-values < 0.05).

## **Discussion**

---

Nos résultats plaident en faveur d'un impact pronostic indépendamment favorable de l'extubation précoce chez les patients sous ECMO-VA. Ces résultats sont homogènes sur tous les critères observés : survie à J28, survie à J7, durée de séjour en réanimation et infections

pulmonaires. Ces résultats sont en cohérence avec les recommandations actuelles proposant une tentative quotidienne de levée des sédations en réanimation (21–23).

Au-delà de toute considération pronostique, plusieurs auteurs ont rapporté que l'assistance par ECMO-VA d'un patient éveillé est réalisable et sûre (8–14). Les principaux évènements indésirables collectés comportent les complications hémorragiques, l'infection de la voie d'abord ainsi que l'ischémie aiguë de membre. Néanmoins, ces évènements ne sont pas rapportés comme étant plus fréquents chez les patients éveillés par rapport aux patients sédatisés (8,12,14). Les mobilisations actives et notamment les séances de kinésithérapie chez un patient éveillé sous ECMO-VA n'étaient pas responsables d'une augmentation du nombre de complications relatives au circuit de circulation extracorporelle (11). Les paramètres hémodynamiques et les résultats de biologie étaient similaires entre les patients maintenus sédatisés et les patients extubés sous ECMO-VA (11). Notre étude aboutit aux mêmes conclusions concernant ces critères de sécurité, montrant ainsi des taux d'infections de la voie d'abord, d'ischémies aiguës de membre, de saignements relatifs aux canules et de transfusion de concentrés globulaires similaires entre les deux groupes.

Ellouze et al. (14) ont conduit une étude rétrospective de 2 ans, comparant 15 patients extubés avec 42 patients non extubés sous ECMO-VA. L'absence d'extubation au cours de l'assistance constituait alors un facteur de risque indépendant de mortalité à J30, mais la cohorte de patients non-extubés était probablement plus grave initialement et le restait tout au long du séjour en réanimation. Les infections respiratoires basses étaient notamment deux fois plus fréquentes chez les patients non extubés ou extubés après le sevrage de l'ECMO-VA.

Magunia et al. (13) ont mené une étude rétrospective sur 2 ans selon une stratégie légèrement différente, comparant 43 patients avec extubation précoce sous ECMO-VA (groupe intervention) à 20 patients effectivement extubés après sevrage de l'ECMO-VA

(groupe contrôle). 69 patients assistés par ECMO-VA au cours de la période d'étude mais n'ayant jamais été extubés ne furent pas analysés. La mortalité, la durée de séjour en réanimation et le taux d'infections respiratoires basses n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes, alors que le groupe contrôle présentait des taux de lactates sanguins plus élevés au cours de 24 premières heures par rapport au groupe intervention.

Notre équipe a collecté en 2017 des données concernant une cohorte de 196 patients sous ECMO-VA au cours de 4 années de suivi (8). Les patients extubés sous ECMO-VA présentaient une mortalité moindre, mais la durée de séjour hospitalier et le taux de pneumonies acquises sous ventilation mécanique n'étaient pas différents comparé aux patients non-extubés sous ECMO-VA. Là encore, les patients extubés précocement étaient significativement moins graves selon le score SAPS-II, et les indications d'ECMO-VA différaient avec une surreprésentation des arrêts cardiaques réfractaires dans le groupe de patients non extubés sous ECMO-VA.

Tukacs et al. (24) ont proposé en 2021 une étude qualitative, rassemblant les opinions de 14 experts internationaux de l'ECMO-VA, concernant à la stratégie d'extubation de ces patients. Plusieurs freins à l'extubation précoce ont ainsi été mis en évidence, incluant notamment le manque de preuve de l'impact bénéfique d'une extubation précoce des patients sous ECMO-VA, ainsi que l'absence de recommandations concernant la gestion de la ventilation mécanique chez ce type de patients. Cependant, plusieurs experts mentionnaient leur opinion personnelle faisant état de leur conviction quant à l'impact bénéfique d'une extubation précoce sous ECMO-VA, et la place probablement grandissante que prendrait cette stratégie au cours des années à venir. Nous pensons que notre étude constitue un argument supplémentaire en ce sens.

Le principal point fort de notre étude consiste en une méthodologie statistique originale visant à contrôler les facteurs de confusion systématiquement retrouvés dans les précédentes études mentionnées dans la littérature. Nous avons considéré comme unité d'observation initiale non pas un patient et l'ensemble de son séjour en réanimation, mais bien une journée passée sous ECMO-VA, afin d'apparier des patients extubés et non extubés en un jour précis au cours duquel ces patients présentaient la même probabilité a priori d'extubation. La cohorte appariée ainsi générée était composée de deux groupes de patients similaires selon les variables observées, plaidant pour une comparabilité initiale des groupes contrôle et intervention. Notre modèle était considéré comme robuste à la lumière des analyses de sensibilité auxquelles nous avons procédé, avec une stabilité des conclusions observées malgré des variations significatives mais raisonnables du seuil de tolérance de l'appariement, ou en modifiant les dates de censure. Néanmoins, nous concédons des faiblesses à notre étude, principalement dues aux limitations inhérentes et constitutives des études rétrospectives monocentriques. Une stratégie basée sur un score de propension, aussi bien menée soit-elle, ne pourra jamais atteindre la performance d'une étude randomisée contrôlée en termes de gestion des facteurs de confusion, et nous conduisit à n'analyser au final que 122 patients en raison de l'exclusion des observations associées à un score de propension extrême. De plus, le calcul du score de propension ne peut par définition qu'inclure les observations effectivement enregistrées : il est ainsi envisageable que des facteurs de confusion non collectés puissent expliquer la différence de pronostic que nous avons observée entre les deux groupes de patients. La comparaison avec d'autres techniques basées sur le score de propension, notamment la méthode des quintiles ou la pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (IPTW) n'était pas réalisable en raison de notre choix de considérer comme unité d'observation une journée-ECMO, impliquant que chaque patient était représenté plusieurs

fois dans la cohorte native de journées-ECMO, impliquant une non-indépendance des données initiales observées.

En réanimation, l'échec d'extubation de patients à haut risque est de l'ordre de 20% (25), et leur réintubation grève leur pronostic (26). Notre étude suggère que l'extubation précoce sous ECMO-VA est associée à un meilleur devenir, mais que l'échec d'extubation précoce n'entraînait pas un pronostic moindre que celui des patients non extubés sous ECMO-VA, montrant ainsi que la simple intention d'extuber un patient n'était pas un déterminant du pronostic, ce qui aurait pu suggérer un échec de notre procédure d'appariement potentiellement dû à une différence de gravité entre nos groupes contrôle et intervention. Néanmoins, nous restons prudents tout particulièrement dans l'interprétation des Hazard Ratio mesurés, d'une part en raison de leur large intervalle de confiance, et d'autre part en raison de la nature rétrospective de notre étude. Cependant, conduire une étude prospective en la matière nous semble irréaliste du fait de la problématique éthique que constituerait le groupe contrôle et son maintien artificiel de patients sous anesthésie générale et ventilation mécanique jugées a priori non nécessaires par l'équipe médicale. A ce jour, Clinical Trials, recensant les études cliniques en cours, ne référence aucune étude sur le sujet.

Notre groupe contrôle présente un pronostic plus défavorable que notre groupe intervention, avec notamment une mortalité plus importante ainsi qu'une durée de séjour prolongée en réanimation. Les complications de la ventilation mécanique pourraient jouer un rôle en ce sens, notamment les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer que certains patients soient maintenus sous ventilation mécanique alors que d'autres non. L'une d'entre elles comporte la possibilité que nos données soient incomplètes, en raison d'évènements ou de variables non collectées dans notre logiciel de réanimation ou dans les dossiers patients : échec de tentative de levée des sédatifs,

pronostic neurologique incertain, charge de travail dans le service importante, peur d'un évènement hémodynamique ou d'une complication locale de la voie d'abord.

## **Conclusion**

---

L'extubation précoce est associée à une mortalité significativement moindre dans notre cohorte de patients assistés par ECMO-VA et appariés par score de propension. Le succès ou l'échec de cette extubation est un point clef du pronostic en termes de survie. Les critères de sécurité sont rassurants. En l'absence d'étude prospective randomisée explorant l'impact spécifique d'une extubation précoce chez les patients sous ECMO-VA, la causalité reste incertaine. Cependant, notre étude propose des arguments forts, suggérant que cette stratégie d'extubation précoce pourrait bénéficier aux patients en termes de mortalité.

**THÈSE SOUTENUE PAR : Alexandre BEHOUCHE**

**TITRE :**

**IMPACT PRONOSTIQUE DE L'EXTUBATION DES PATIENTS SOUS ECMO VEINO-ARTERIELLE :  
UNE ETUDE APRES APPARIEMENT PAR SCORE DE PROPENSION.**

**CONCLUSION :**

L'extubation précoce est associée à une mortalité significativement moindre dans notre cohorte de patients assistés par ECMO-VA et appariés par score de propension. Le succès ou l'échec de cette extubation est un point clef du pronostic en termes de survie. Les critères de sécurité sont rassurants. En l'absence d'étude prospective randomisée explorant l'impact spécifique d'une extubation précoce chez les patients sous ECMO-VA, la causalité reste incertaine. Cependant, notre étude propose des arguments forts, suggérant que cette stratégie d'extubation précoce pourrait bénéficier aux patients en termes de mortalité.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le :**

**LE DOYEN**

Le Doyen de l'UFR de Médecine  
  
Pr. Patrice MORAND  


**Pr. Patrice MORAND**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

**Pr. Pierre ALBALADEJO**

  
**Pr Pierre ALBALADEJO**  
Pôle Anesthésie Réanimation  
CHU de GRENOBLE  
38043 GRENOBLE Cedex  
palbaladejo@chu-grenoble.fr  
N° RPPS 10001267672

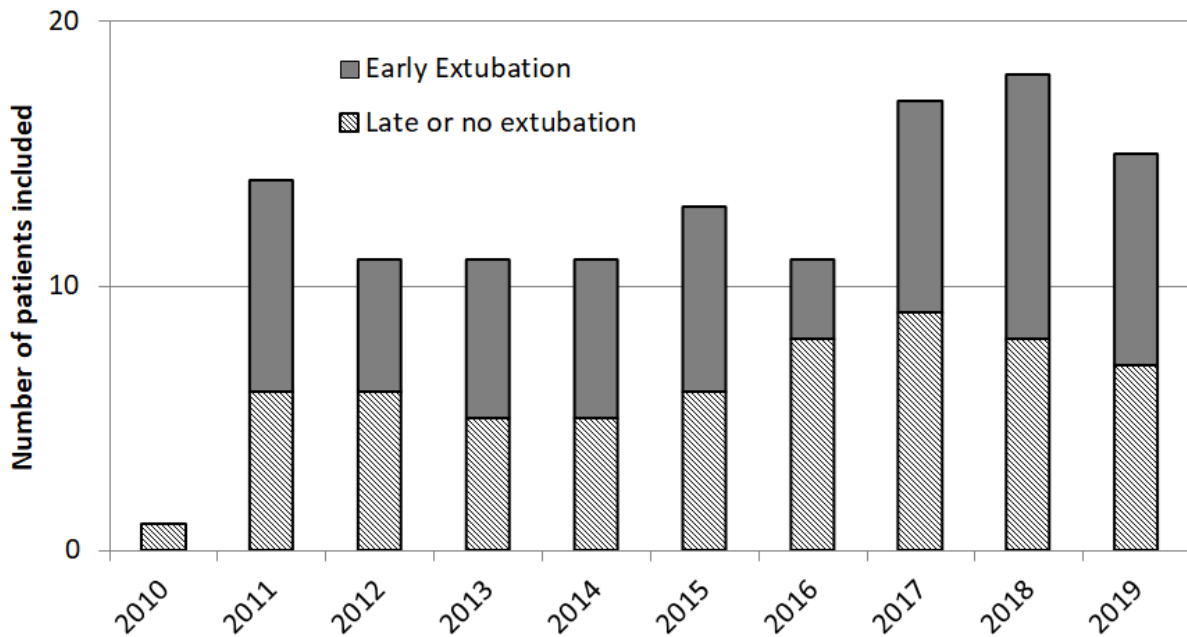
## Bibliographie

1. Ko W-J, Lin C-Y, Chen RJ, Wang S-S, Lin F-Y, Chen Y-S. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Adult Postcardiotomy Cardiogenic Shock. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:538–45.
2. Chen J-S, Ko W-J, Yu H-Y, Lai L-P, Huang S-C, Chi N-H, et al. Analysis of the outcome for patients experiencing myocardial infarction and cardiopulmonary resuscitation refractory to conventional therapies necessitating extracorporeal life support rescue\*: *Crit Care Med.* 2006 Apr;34(4):950–7.
3. Combes A, Schmidt M, Hodgson CL, Fan E, Ferguson ND, Fraser JF, et al. Extracorporeal life support for adults with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2020 Dec;46(12):2464–76.
4. Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *The Lancet.* 2020 Jul;396(10245):199–212.
5. Schmidt M, Pellegrino V, Combes A, Scheinkestel C, Cooper D, Hodgson C. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2014;18(1):203.
6. Vincent J-L. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA.* 1995 Aug 23;274(8):639.
7. Tanaka LMS, Azevedo LCP, Park M, Schettino G, Nassar AP, Réa-Neto A, et al. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care.* 2014 Aug;18(4):R156.
8. Bataillard A, Hebrard A, Gaide-Chevronnay L, Martin C, Durand M, Albaladejo P, et al. Extubation in Patients Undergoing Extracorporeal Life Support. *Int J Artif Organs.* 2017 Dec;40(12):696–700.
9. Biscotti M, Gannon WD, Agerstrand C, Abrams D, Sonett J, Brodie D, et al. Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridge to Lung Transplantation: A 9-Year Experience. *Ann Thorac Surg.* 2017 Aug;104(2):412–9.
10. Sommer W, Marsch G, Kaufeld T, Röntgen P, Beutel G, Tongers J, et al. Cardiac Awake Extracorporeal Life Support-Bridge to Decision?: Cardiac Awake ECLS. *Artif Organs.* 2015 May;39(5):400–8.
11. Abrams D, Javidfar J, Farrand E, Mongero LB, Agerstrand CL, Ryan P, et al. Early mobilization of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(1):R38.

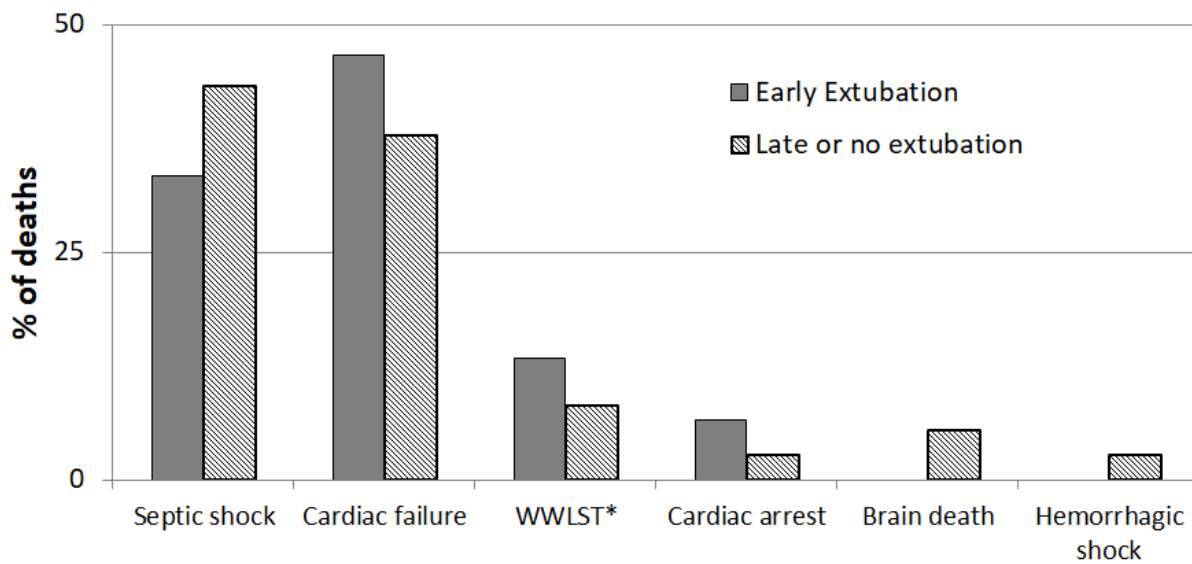
12. Mohite PN, Kaul S, Sabashnikov A, Rashid N, Fatullayev J, Zych B, et al. Extracorporeal life support in patients with refractory cardiogenic shock: keep them awake. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Jun;20(6):755–60.
13. Magunia H, Guerrero AM, Keller M, Jacoby J, Schlensak C, Haeberle H, et al. Extubation and Noninvasive Ventilation of Patients Supported by Extracorporeal Life Support for Cardiogenic Shock: A Single-Center Retrospective Observational Cohort Study. *J Intensive Care Med.* 2020 Apr 10;088506662091817.
14. Ellouze O, Lamirel J, Perrot J, Missaoui A, Daily T, Aho S, et al. Extubation of patients undergoing extracorporeal life support. A retrospective study. *Perfusion.* 2019 Jan;34(1):50–7.
15. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1983;70(1):41–55.
16. Patomo E, Grotta A, Bellocco R, Schneeweiss S. Propensity Score Methodology for Confounding Control in Health Care Utilization Databases. *Epidemiol Biostat Public Health.* 2013 Jun 28;10(3):1–16.
17. Hullsiek KH. Propensity score modeling strategies for the causal analysis of observational data. *Biostatistics.* 2002 Jun 1;3(2):179–93.
18. Mitra R, Reiter JP. A comparison of two methods of estimating propensity scores after multiple imputation. *Stat Methods Med Res.* 2016 Feb;25(1):188–204.
19. Westreich D, Cole SR, Funk MJ, Brookhart MA, Stürmer T. The role of the c-statistic in variable selection for propensity score models. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Mar;20(3):317–20.
20. Hansen BB. The essential role of balance tests in propensity-matched observational studies: Comments on ‘A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003’ by Peter Austin, *Statistics in Medicine.* *Stat Med.* 2008 May 30;27(12):2050–4.
21. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU: *Crit Care Med.* 2018 Sep;46(9):e825–73.
22. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, Vinayak A, Campbell-Bright S, Levitt J, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients\*: *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1326–32.
23. Kress JP, Pohlman AS, O’Connor MF, Hall JB. Daily Interruption of Sedative Infusions in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342:1471–7.
24. Tukacs M, Cato KD. Extubation during extracorporeal membrane oxygenation in adults: An international qualitative study on experts’ opinions. *Heart Lung.* 2021 Mar;50(2):299–306.

25. Thille AW, Richard J-CM, Brochard L. The Decision to Extubate in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jun 15;187(12):1294–302.
26. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, González M, Arabi Y, Restrepo MI, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care.* 2011 Oct;26(5):502–9.

## Annexes



**Appendix 1: Matched patients' distribution over the years.  $p = 0.8938$ .**



**Appendix 2: Causes of death.  $p = 0.78$ .**

---

\*WWLST: withholding and withdrawing life-sustaining treatments.

---

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio [CI95%]*	p-value	Hazard ratio [CI95%]*	p-value
Early extubation	0.42 [0.23 - 0.77 ]	0.005	0.37 [0.2 - 0.68 ]	0.002
Age (y)	1.03 [1 - 1.05 ]	0.025	/	/
Sex (Female)	0.58 [0.3 - 1.13 ]	0.109	0.52 [0.26 - 1.03 ]	0.062
SAPS-II score†	1.02 [1 - 1.04 ]	0.065	1.02 [1 - 1.04 ]	0.090
Intra-aortic balloon counterpulsation	1.25 [0.68 - 2.32 ]	0.472	/	/
<b>Medical history</b>				
High blood pressure	2 [1.16 - 3.44 ]	0.013	1.78 [1.02 - 3.1 ]	0.043
Coronary disease	1.25 [0.71 - 2.19 ]	0.448	/	/
Impaired left ventricular function	0.86 [0.48 - 1.56 ]	0.627	/	/
Lung disease‡	0.6 [0.22 - 1.66 ]	0.323	0.46 [0.16 - 1.32 ]	0.149
COPD§	0.92 [0.29 - 2.97 ]	0.892	/	/
Tobacco consumption	1.17 [0.66 - 2.08 ]	0.585	/	/
OSA	0.65 [0.23 - 1.79 ]	0.400	/	/
<b>ECLS Indication</b>				
Postcardiotomy	1.03 [0.6 - 1.77 ]	0.924	/	/
Refractory cardiac arrest	1.23 [0.56 - 2.74 ]	0.607	/	/
Recovered cardiac arrest	1.29 [0.63 - 2.65 ]	0.489	/	/
Acute coronary syndrome	1.72 [1 - 2.96 ]	0.052	1.64 [0.93 - 2.9 ]	0.087

### Appendix 3: Multivariate analysis.

\*CI95%: 95% confidence interval. †SAPS-II: Simplified Acute Physiology Score-II. ‡Lung disease other than COPD and OSA. §COPD: Chronic obstructive pulmonary disease. ||OSA: Obstructive sleep apnea.

# Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

”

## **IMPACT PRONOSTIQUE DE L'EXTUBATION DES PATIENTS SOUS ECMO VEINO-ARTERIELLE : UNE ETUDE APRES APPARIEMENT PAR SCORE DE PROPENSION.**

---

### RÉSUMÉ :

**Contexte** : La stratégie d'extubation des patients assistés par ECMO veino-artérielle (ECMO-VA) reste mal définie. En effet, la plupart des études de la littérature à ce sujet sont entachées de biais significatifs, rendant leur interprétation délicate. Notre objectif est d'explorer l'impact pronostique d'une stratégie d'extubation précoce des patients sous ECMO-VA après contrôle des facteurs de confusion.

**Méthodologie** : Nous avons conduit une étude rétrospective incluant 241 patients sur les 10 dernières années, assistés par ECMO-VA pendant au moins 48h. Cette cohorte correspondait à un total de 977 journées passées sous assistance. La probabilité a priori que chacune de ces journées passées sous ECMO-VA comporte une extubation a été modélisée en fonction des résultats biologiques quotidiens, des médicaments administrés, des paramètres de monitoring clinique quotidiens, ainsi que des caractéristiques patients observées à l'admission en réanimation. Chaque journée se soldant par une extubation fut appariée à une journée n'en comportant pas selon cette probabilité a priori. Le critère de jugement principal était la survie à J28. Les critères de jugement secondaires comportaient la survie à J7, le taux d'infections respiratoires, ainsi que des critères de sécurité.

**Résultats** : Deux cohortes de 61 patients, comparables selon toutes les variables observées, ont ainsi été constituées. La survie à J28 était significativement meilleure dans le groupe des patients extubés sous ECMO-VA en analyse univariée (p-value = 0.003) et multivariée (HR = 0.37 [0.2 – 0.68], p-value = 0.002). Les patients ayant subi un échec d'extubation sous ECMO-VA avait un pronostic comparable à ceux n'ayant pas été extubés sous ECMO-VA. Un succès d'extubation sous ECMO-VA était associé à un meilleur pronostic qu'un échec d'extubation ou à une absence d'extubation sous ECMO-VA (p-value = 0.006 and < 0.001, respectivement). La survie à J7 et le taux d'infections respiratoires étaient meilleurs dans le groupe « extubés ». Les données de sécurités ne différaient pas entre les deux groupes.

**Conclusion** : L'extubation précoce sous assistance est associée à un meilleur pronostic dans notre étude appariée par score de propension. Les données de sécurité sont rassurantes. En l'absence d'étude prospective randomisée, la causalité reste néanmoins incertaine.

**MOTS CLÉS** : Extracorporeal Membrane Oxygenation, Réanimation, Extubation, Prognostic

**FILIÈRE** : Médecine – Spécialité : Anesthésie-Réanimation