

Complications infectieuses sous ECMO

Infectious Complications under ECMO

M. Schmidt · A. Combes

Reçu le 15 décembre 2014 ; accepté le 19 février 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé La mortalité à court terme des patients sous *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) reste élevée, malgré de nombreuses avancées dans leur prise charge depuis dix ans. Les infections nosocomiales, dont l'incidence est élevée sous ECMO, contribuent largement à cette forte mortalité. Les modifications du système immunitaire induites par la technique, la canulation de gros vaisseaux et les autres dispositifs invasifs associés sont autant de portes d'entrées infectieuses. En conséquence, un taux important de pneumonies acquises sous ventilation et d'infections de canules a été rapporté chez ces patients sous ECMO. Le risque d'infection nosocomiale semble augmenter avec la sévérité du patient à l'admission en réanimation et la durée d'ECMO. Détecter précocement ces complications infectieuses n'est pas aisé. Pour y parvenir, les cliniciens prenant en charge ce type de patients devront connaître certaines spécificités concernant la prévention, le diagnostic et le traitement des infections sous ECMO. De futures études devront également évaluer l'impact de nouvelles stratégies de prévention des infections nosocomiales sous ECMO.

Mots clés ECMO · Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique · Infection · Bactériémie

Abstract Although major advances in management of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) patients have been made in the last decade, the short-term mortality remains important. The high incidence of nosocomial infections during ECMO largely contributes to this poor outcome. Alterations of the immune system, canulation of great vessels and insertion of many invasive devices, constitute multiple entry routes for pathogens and could consequently increase the risk for nosocomial infections. They are mainly due to ventilator-associated pneumonia, and canula infections. The risk of

nosocomial infections increases with patient's severity at ICU admission, as well as with a longer duration of ECMO support. Early detection of these infections is of great importance, while often difficult because of confounding factors induced by the device. Clinicians have to be aware of specific considerations relative to the management of infections' prevention, diagnosis and treatment on ECMO. Research on preventive strategies aiming at reducing the burden of nosocomial infections during ECMO is now warranted.

Keywords ECMO · Ventilator associated pneumonia · Infection · Bacteriemia

Introduction

L'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) est une technique de recours pour les patients ayant un choc cardiogénique et/ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) réfractaire aux thérapeutiques conventionnelles [1,2]. Utilisée comme option thérapeutique, elle s'adresse à des patients très graves, dont la mortalité à court terme sans la mise en place de ces machines est très élevée. Bien que de nombreux progrès dans la prise en charge de ces patients aient été réalisés depuis quinze ans [3], la mortalité en réanimation reste élevée [4,5]. Ainsi, les données internationales les plus récentes évaluaient la mortalité en réanimation à 43 % dans le SDRA (configuration veino-veineuse principalement) [5] et à 61 % dans le choc cardiogénique (configuration veino-artérielle) sous ECMO [4]. Bien que les causes de décès soient multiples dans ces situations, les infections nosocomiales, dont la prévalence est élevée sous ECMO [6-10], pourraient largement contribuer à cette forte mortalité. Ainsi, les modifications du système immunitaire, la canulation de gros vaisseaux et la présence de nombreux autres dispositifs invasifs (sonde endotrachéale, ballon de contre-pulsion intra-aortique, cathéter veineux central...) sont autant de facteurs de risque de développer des infections nosocomiales sous ECMO.

M. Schmidt (✉) · A. Combes
Service de réanimation médicale, institut de cardiologie,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital,
F-75651 Paris cedex 13, France
e-mail : matthieu.schmidt@psl.aphp.fr

Cette revue de la littérature a donc pour objectif de faire le point sur ce sujet en décrivant : 1) l'épidémiologie des infections associées à l'ECMO ; 2) les facteurs de risques associés à ces infections ; 3) la prise en charge d'une infection sous ECMO.

Épidémiologie des infections associées à l'ECMO

Définitions

Contrairement à certaines autres infections nosocomiales en réanimation, la définition d'une infection associée à l'ECMO n'est pas claire. Les dernières études tendent à définir une infection nosocomiale liée à l'ECMO si elle survient au cours de la période débutant 48 heures après la canulation [7,8,10] et se terminant 72h après son explantation [7,10]. Certaines équipes proposent d'étendre cette période jusqu'à sept jours après le retrait de l'ECMO [8].

Prévalence des infections nosocomiales sous ECMO

De récentes publications à partir de séries rétrospectives, pour la plupart monocentriques [6-10], ont permis d'obtenir une première description épidémiologique des infections

sous ECMO et ainsi d'identifier les facteurs de risque associés (Tableau 1). À partir du registre international de l'*Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) étudié de 1998 à 2008, Bizzarro et al. rapportaient une prévalence globale, toutes catégories d'âge confondues, de 15,4 épisodes infectieux pour 1000 jours d'ECMO [11]. Cette prévalence était de 20,8 épisodes infectieux pour 1000 jours d'ECMO chez l'enfant (période néonatale exclus) contre 30,6 épisodes chez l'adulte. De même, au sein d'une cohorte australienne de 139 patients sous ECMO veino-artérielle (ECMO-VA) et veinoveineuse (ECMO-VV), 46 épisodes infectieux avaient été décrits chez 36 patients, soit une prévalence de 30,1 infections pour 1000 jours d'ECMO [10]. Néanmoins, il est important de souligner que la prévalence de ces infections semblait dépendre de l'indication de l'ECMO. Ainsi, plus d'infections étaient rapportées quand l'ECMO était mise en place pour un choc cardiogénique (36,7 épisodes/1000 jours) ou dans les suites d'un arrêt cardiaque (42,8 épisodes/1000 jours) que lors d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (26,7 épisodes/1000 jours) [11]. De même, dans une cohorte monocentrique homogène de 220 patients sous ECMO pendant plus de 48 heures pour un choc cardiogénique, 142 (64 %) infections nosocomiales étaient rapportées, soit une prévalence de 75,5 épisodes infectieux pour 1000 jours d'ECMO [7].

Tableau 1 Prévalence des infections nosocomiales associées à l'ECMO

	Année	n	Indication respiratoire de l'ECMO (%)	Indication cardiaque de l'ECMO (%)	Infections nosocomiales n épisodes/ 1000 jours d'ECMO ou n (%)	Bactériémie n épisodes/ 1000 jours d'ECMO ou n (%)	Infection de canule n épisodes/ 1000 jours d'ECMO ou n (%)	PAVM n épisodes/ 1000 jours d'ECMO ou n (%)	Facteurs de risque indépendants d'infections
Burket et al. [12]	1985-1995	71	90 %	10 %	46 (64 %)	15 (33)	-	13 (28)	Durée d'ECMO
Aubron et al. [10]	2005-11	139	34 %	66 %	30,1	15,7	-	15,4	Durée d'ECMO
Hsu et al. [9]	2001-07	114	19 %	81 %	11,9	2,98	-	-	Durée d'ECMO
Sun et al. [6]	1996-2007	334	20 %	80 %	45 (13 %)	14,89	-	4 (7 %)	Durée d'ECMO Immunodépres- sion Ventilation mécanique
Bizzarro et al. [11]	1998 -2008	2298	51 %*	49 %*	30,6	-	-	-	Durée d'ECMO
Schmidt et al. [7]	2003-09	220	0 %	100 %	75,5	16	5 (3)	55,5	Score SOFA à l'admission
O'Neill et al. [8]	1994-97	141	47 %	53 %	37 (26 %)	13 (35)	8 (22)	2 (5)	-

*données pour la population adulte

Sites infectés sous ECMO

Les sites d'infections nosocomiales potentielles sont multiples sous ECMO. Les incidences des infections de canules, des bactériémies, des médiastinites et des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) ont été rapportées dans les études les plus récentes [7,8,10,12]. Bien que leurs fréquences de survenue varient selon les études, les PAVM et les bactériémies semblent être les principales infections rapportées sous ECMO [6,7,10]. Dans une première étude sur ce sujet, le taux moyen de bactériémie était de 18,8 cas pour 1000 jours d'ECMO, ce qui était bien supérieur à celui des patients sans ECMO hospitalisés durant la même période [12]. De plus, ce risque semblait proportionnel à la durée d'assistance. À titre d'exemple, la prévalence des bactériémies était multipliée par dix si l'ECMO était en place depuis plus de 31 jours (9,5 bactériémies/1000 jours si ECMO < 10 jours vs 90,9 bactériémies/1000 jours si ECMO > 31 jours) [12]. Schmidt et al. ont rapporté plus récemment un taux élevé de PAVM (55 % des patients), dont 26 % étaient secondaires à une infection à *Pseudomonas aeruginosa* [7]. Ces différences de prévalence d'infection sous ECMO soulignent l'hétérogénéité des populations étudiées, des stratégies de surveillance et des outils diagnostiques utilisés. De plus, l'utilisation, variable selon les centres, d'une antibiothérapie prophylactique pourrait également contribuer à la disparité de ces résultats. Dans cette même cohorte, les délais moyens d'apparition de la première infection nosocomiale étaient respectivement de 8±11, 7±12, 16±8, et 12±6 jours pour les PAVM, les médiastinites et les infections de canule [7]. À l'inverse, la probabilité de ne pas avoir d'infection après 20 jours sous ECMO n'était que de 17 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 8-28 %) (Fig. 1).

Les complications infectieuses fongiques semblent également être importantes. À titre d'exemple, dans la série de Schmidt et al., *Candida* était l'agent pathogène de 35 % des médiastinites et de 6 % des hémocultures positives [7]. De plus, *Aspergillus* pourrait également être plus fréquemment identifié chez les patients sous ECMO [13]. Ces infections/colonisations à *Aspergillus* semblent être grevées d'une forte mortalité [14].

Facteurs de risque d'infections sous ECMO

Les facteurs de risque d'infection sous ECMO ont été rapportés dans six études [6,7,9-12]. La survenue d'infections sous ECMO est un facteur associé à la mortalité [6,8,11] et la probabilité de développer une infection nosocomiale augmente avec la durée de l'ECMO (6,7,9,10,12) (Fig. 1). Dans la cohorte australienne publiée par Aubron et al., le score SOFA à l'admission en réanimation (Odds ratio (OR)=1,23, 95 %

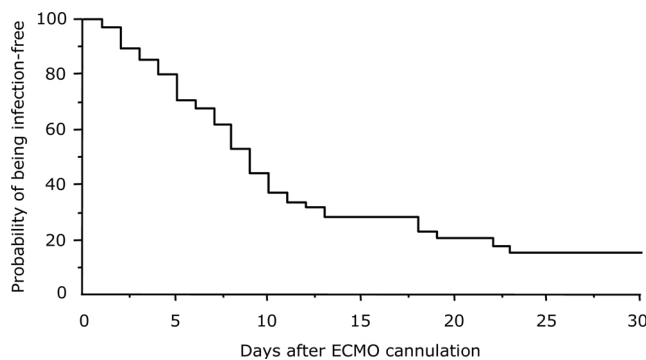


Fig. 1 Probabilité de ne pas avoir d'infection nosocomiale sous ECMO veino-artérielle au cours du temps. Ces données ont été extraites d'une cohorte de 220 patients qui avait reçu une ECMO veino-artérielle pour un choc cardiogénique réfractaire. D'après [7]

IC 1,03-1,47, $p=0,043$) et la durée d'ECMO (OR=1,08 (95 % CI, 1,03-1,19) ; $p=0,006$) étaient indépendamment associés au risque de bactériémie sous ECMO [10]. De même, au sein d'une population homogène de patients ayant une ECMO VA pour un choc cardiogénique, le score SOFA à l'admission était un facteur de risque indépendant d'infection sous ECMO, tandis qu'un traitement antibiotique au moment de la canulation ne semblait pas être protecteur (hazard ratio 0,73, 95 % IC, 0,50-1,05, $p=0,09$) [7]. Dans une série de 334 patients ayant eu une ECMO (dont 20 % pour une cause respiratoire), 55 épisodes infectieux, dont 38 bactériémies étaient rapportés pour une mortalité globale intrahospitalière de 68 %. La durée de l'ECMO, la ventilation mécanique, l'immunodépression et la configuration veineuse étaient indépendamment associées à la survenue d'une infection sous ECMO [6]. Ce dernier point est en contradiction avec les données épidémiologiques présentées précédemment en faveur d'un risque infectieux plus grand lorsque l'indication à la mise en place de l'assistance était un SDRA.

Prise en charge d'une infection sous ECMO

Diagnostic d'une infection sous ECMO

L'infection ou le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) entraînent habituellement un ensemble de signes tels qu'une modification de la température (hypothermie, fièvre), une polypnée, une hyperleucocytose, une leucopénie ou une thrombopénie. Ces différents signes, très utiles pour détecter précocement la survenue d'une complication infectieuse, sont fréquemment absents sous ECMO.

En fonction du montage, un débit de 3 à 7 L/min peut être assuré par l'ECMO. Ce débit de sang à température ambiante peut masquer une hyperthermie. De même, l'utilisation

fréquente d'un réchauffeur externe sur le circuit d'ECMO complexifie l'analyse de la température corporelle. Pour ces raisons, la température corporelle n'est pas un bon critère pour détecter une complication infectieuse sous ECMO. En revanche, l'hyper-métabolisme induit par la fièvre peut augmenter la production de CO₂, qui se traduira sous ECMO par la nécessité d'augmenter le balayage des gaz. Ainsi, une augmentation du balayage non expliquée par une complication mécanique ventilatoire doit faire rechercher une infection.

Une augmentation de la CRP ou des D-dimères, une hyperleucocytose, une baisse du fibrinogène ou une thrombopénie sont des anomalies biologiques fréquentes et non spécifiques sous ECMO. À titre d'exemple, la mise en place de l'ECMO peut induire un important SIRS sans infection associée. De même, une baisse du fibrinogène et une thrombopénie sous ECMO sont relativement fréquentes et le plus souvent liées à une coagulopathie de consommation liée au circuit.

Pour ces raisons, les marqueurs usuels d'infection sont difficiles à interpréter sous ECMO. Il est donc nécessaire dans cette situation de prendre en considération la cinétique de ces marqueurs et d'interpréter ces anomalies en regard de complications éventuelles du circuit. Néanmoins, le dosage de la procalcitonine semble, dans notre expérience, un marqueur plus fiable et plus spécifique d'infection bactérienne chez le patient sous ECMO [15,16].

Prévention des infections sous ECMO

Les complications infectieuses sont fréquentes et impactent le pronostic des patients sous ECMO. Il est donc naturel de chercher à réduire leur incidence par des stratégies de prévention. À l'heure actuelle, aucune mesure spécifique sous ECMO n'a été évaluée, au-delà des mesures de prévention usuelles applicables à tout patient de réanimation [17]. Dans un récent sondage auprès de 132 centres internationaux de l'ELSO, 77 % des centres (97/132) administraient une prophylaxie antibiotique à la canulation [18]. Ces antibiotiques étaient fréquemment prescrits pendant toute la durée de l'ECMO. Près de la moitié des centres avaient un protocole de soins (49 %, 64/132). En revanche, ce sondage mettait en lumière une grande hétérogénéité dans les pratiques, que ce soit dans le choix ou la durée des antibiotiques, que le centre ait ou non un protocole de soins. Il est néanmoins intéressant de noter que Schmidt et al. ne retrouvaient pas de sur-risque de développer une infection nosocomiale chez les patients ne recevant pas d'antibiotique à la canulation d'une ECMO-VA [7]. Il n'y a donc pas actuellement de donnée dans la littérature conduisant à proposer une antibiothérapie prophylactique systématique chez ces patients qui, du fait de leur sévérité et de leur durée de séjour en réanimation, sont à fort risque de sélection de bactéries multirésistantes. Une surveillance bactériologique quotidienne et systématique par des

hémocultures et des aspirations trachéales peut être une alternative pour diminuer le risque d'infection sous ECMO. Dans ce même sondage, près de la moitié des centres (49 %, 64/132) effectuaient des prélèvements microbiologiques de surveillance (hémocultures, aspiration trachéale) toutes les 24-72 heures en moyenne. Cette stratégie a un coût humain et matériel important, sans bénéfice démontré actuellement. Une stratégie intermédiaire combinant une sensibilisation des équipes médicales et paramédicales au risque infectieux chez ces patients, associée à une attitude pro-active de prélèvements bactériologiques au moindre signe d'appel serait probablement le meilleur compromis pour diminuer l'impact de ces infections sur le pronostic et prévenir l'émergence de bactéries multirésistantes. La prévention des infections sous ECMO devra probablement dans le futur s'inspirer des progrès récents réalisés dans la prévention des infections de cathéters centraux en réanimation. À titre d'exemple, l'utilisation d'éponges imprégnées de Chlorhexidine pourrait être un moyen simple pour diminuer le risque d'infection de canule. De même, la mise en place de l'ECMO-VA par voie percutanée sous guidage échographique, technique de référence en configuration veineuse [1], pourrait également diminuer la taille de l'effraction cutanée et, en conséquence, l'incidence des infections de canule. La faisabilité de cet abord en situation d'urgence et son impact sur le taux d'infection doivent néanmoins être évalués par de futures études.

Traitement anti-infectieux sous ECMO

La pharmacocinétique de médicaments utilisés quotidiennement en réanimation, tels que les sédatifs, les antalgiques, les antibiotiques, peut être fortement modifiée sous ECMO et nécessite, par conséquent, une adaptation des posologies. Ces changements pharmacocinétiques, principalement dus à la morphologie du patient, à sa maladie ou au circuit d'ECMO, peuvent avoir des conséquences opposées. Un échec thérapeutique pourra être la résultante d'un sous-dosage induit par de faibles concentrations plasmatiques d'antibiotique, tandis qu'une augmentation des taux circulants pourra induire une toxicité. Malheureusement, il n'existe pas suffisamment d'études de pharmacocinétique chez l'adulte sous ECMO pour guider nos pratiques. Les performances des antibiotiques sont fréquemment modifiées par les variations du volume de distribution. À titre d'exemple, la pharmacocinétique des antibiotiques hydrophiles tels que les β -lactamines, glycopeptides et aminosides, est modifiée en cas d'hémodilution ou d'inflammation systémique importante. De même, une hémodilution diminuera les performances des antibiotiques à haute liaison protidique, tels que la teicoplanine ou la ceftriaxone, nécessitant une augmentation des doses ou de la fréquence des perfusions. Le voriconazole est un antifongique lipophile dont les caractéristiques chimiques induisent un risque de

séquestration sur la membrane d'ECMO [19,20]. Des dosages plasmatiques réguliers sont nécessaires pour guider l'augmentation des doses de voriconazole et éviter sa toxicité. L'utilisation de la Caspofungine, dont la pharmacocinétique ne semble pas être modifiée sous ECMO, peut être une alternative [20]. Enfin, il a été montré que l'antiviral Oseltamivir utilisé chez les malades souffrant de grippe A-(H1N1) peut s'accumuler et atteindre des doses toxiques en cas d'hémodiafiltration continue associée à l'ECMO [21]. En règle générale, l'augmentation du volume de distribution des patients sous ECMO suggère d'utiliser des doses importantes d'antibiotiques. Un dosage plasmatique de ces anti-infectieux doit être systématique pour adapter les posologies chez ces patients complexes.

Conclusions

Les complications infectieuses sous ECMO, telles que les PAVM ou les infections de canule, sont fréquentes et associées à une surmortalité. Ce risque augmente principalement avec la durée de l'ECMO. Au-delà des mesures quotidiennes préventives d'infections nosocomiales en réanimation, l'attention, sous ECMO, devra être portée sur une évaluation quotidienne de la sevrabilité de l'assistance, de l'aspect local des sites de canulation et des signes clinicobiologiques pouvant faire suspecter une complication infectieuse (secrétions bronchiques sales, augmentation du balayage, instabilité hémodynamique sous ECMO-VV, hyperleucocytose, augmentation de la procalcitonine...). Bien que leur impact sur le pronostic des infections nosocomiales soit important, aucune étude n'a évalué le bénéfice de stratégies de prévention des infections nosocomiales chez ces patients. Ainsi, l'utilisation d'éponges imprégnées de Chlorhexidine et/ou d'une antibioprophylaxie adaptée à l'écologie du patient lors de la canulation et de l'explantation de l'ECMO devra être évaluée par de futures études.

Liens d'intérêt : A. Combes est l'investigateur principal de l'essai randomisé EOLIA soutenu par Maquet.

Références

1. Brodie D, Bacchetta M (2011) Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 365:1905–14
2. Abrams D, Combes A, Brodie D (2014) Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *J Am Coll Cardiol* 63:2769–78
3. MacLaren G, Combes A, Bartlett RH (2012) Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med* 38:210–20
4. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR (2013) Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J* 59:202–10
5. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, et al (2014) Predicting Survival after ECMO for Severe Acute Respiratory Failure: the Respiratory ECMO Survival Prediction (RESP)-Score. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189:1374–82
6. Sun HY, Ko WJ, Tsai PR, et al (2010) Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:1125–32 e2
7. Schmidt M, Brechot N, Hariri S, et al (2012) Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis* 55:1633–41
8. O'Neill JM, Schutze GE, Heulitt MJ, et al (2001) Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 27:1247–53
9. Hsu MS, Chiu KM, Huang YT, et al (2009) Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Hospital Infection* 73:210–6
10. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al (2013) Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation: risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:24–30
11. Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P (2011) Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatr Crit Care Med* 12:277–81
12. Burket JS, Bartlett RH, Vander Hyde K, Chenoweth CE (1999) Nosocomial infections in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis* 28:828–33
13. Aubron C, Pilcher D, Leong T, et al (2013) *Aspergillus* sp. isolated in critically ill patients with extracorporeal membrane oxygenation support. *Scand J Infect Dis* 45:715–21
14. 2012) Family presence: visitation in the adult ICU. *Crit Care Nurse* 32:76–8
15. Pieri M, Greco T, De Bonis M, et al (2012) Diagnosis of infection in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation: a case-control study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 143:1411–6
16. Tanaka D, Pitcher HT, Cavarocchi NC, et al (2014) Can procalcitonin differentiate infection from systemic inflammatory reaction in patients on extracorporeal membrane oxygenation? *J Heart Lung Transplant* 33:1186–8
17. Shi Z, Xie H, Wang P, et al (2013) Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD008367
18. Kao LS, Fleming GM, Escamilla RJ, et al (2011) Antimicrobial prophylaxis and infection surveillance in extracorporeal membrane oxygenation patients: a multi-institutional survey of practice patterns. *ASAIO J* 57:231–8
19. Ruiz S, Papy E, Da Silva D, et al (2009) Potential voriconazole and caspofungin sequestration during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 35:183–4
20. Spriet I, Annaert P, Meersseman P, et al (2009) Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother* 63:767–70
21. Lemaitre F, Luyt CE, Rouillet-Renoleau F, et al (2010) Oseltamivir carboxylate accumulation in a patient treated by haemodiafiltration and extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Medicine* 36:1273–4