RÉSULTAT DE L'ASSISTANCE RESPIRATOIRE EXTRACORPORELLE DANS LES SYNDROMES DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGÜE (SDRA) SÉVÈRES

Alain Combes

Service de Réanimation Médicale, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière.
iCAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition. 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. E-mail : alain.combes@psl.aphp.fr

RÉSUMÉ

Des avancées majeures ont été réalisées dans la dernière décennie dans la conception des circuits d'ECMO et les résultats positifs de l'essai CESAR ont relancé l'intérêt pour la technique chez les malades présentant les formes les plus sévères de SDRA. Ces dispositifs ont également été utilisés avec succès lors de la pandémie grippale A (H1N1). Cependant, l'essai CESAR comporte de nombreuses limites méthodologiques et les résultats des cohortes rétrospectives sont biaisés par la sélection initiale des malades qui ont reçu une ECMO. Avant une diffusion plus large de l'ECMO veino-veineuse pour les formes les plus sévères de SDRA, il apparaît souhaitable d'attendre les résultats d'essais randomisés en cours, dans lesquels l'ECMO est initiée précocement, les malades transférés rapidement sous ECMO vers un centre référent et la ventilation mécanique réglée en accord strict avec les recommandations internationales dans le groupe contrôle.

Mots clés : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; lésions liées à la ventilation ; échanges gazeux.

INTRODUCTION

Les techniques d'assistance respiratoire extracorporelles (AREC) ou extracorporel gaz exchange (ECGE) ont été utilisées pour la première fois chez l'homme dans les années 70 [1] et ont depuis beaucoup évolué grâce aux avancées technologiques majeures réalisées dans la conception, la fabrication et la simplicité de mise en place et d'utilisation des dispositifs [2-5]. Le terme AREC désigne plusieurs techniques dont les modalités et les indications sont différentes :

- L'extracorporel membrane oxygenation (ECMO) utilise des grosses canules, un oxygénateur à membrane et une pompe centrifuge générant un débit de sang extracorporel entre 3 et 7 l.min⁻¹. C'est la technique veino-veineuse qu'il faut utiliser pour l'assistance respiratoire extracorporelle, la technique veino-artérielle n'étant indiquée qu'en cas de choc cardiogénique réfractaire associé. C'est la seule solution opérationnelle en cas d'hypoxémie réfractaire aux techniques de ventilation conventionnelle car elle permet une assistance respiratoire extracorporelle totale, même en l'absence de fonction pulmonaire native résiduelle.
- Le shunt artério-veineux sans pompe (la pression artérielle du patient assurant la circulation du sang dans le circuit à un débit de 1 à 2 l.min⁻¹) permet une décarboxylation importante mais une oxygénation limitée du sang et présente par ailleurs les complications spécifiques liées à la canulation artérielle.
- Les techniques veino-veineuses à faible débit (300 à 1000 ml.min⁻¹) permettent une décarboxylation partielle du sang et l'utilisation de stratégies de ventilation « ultraprotectrices », réduisant volume courant et pression générée dans les alvéoles pulmonaires. Elles se rapprochent par leur conception des techniques d'hémofiltration continue.

Cet article a pour but de décrire les résultats obtenus avec l'ECMO dans la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

1. LES SÉRIES DE CAS HISTORIQUES LES PLUS ANCIENNES

En 1968, Kolobow et Zapol développèrent le premier oxygénateur à membrane permettant une circulation extracorporelle de longue durée [6]. La première description de l'utilisation de l'ECMO pour une insuffisance respiratoire aiguë chez l'homme fut rapportée en 1971 par Donald Hill [1]. Il s'agissait d'un patient de 24 ans, polytraumatisé qui bénéficia d'une AREC par ECMO veino-artérielle pour une durée de 75 heures, permettant ensuite un sevrage de la machine et une guérison.

Les études de cohortes publiées jusqu'au milieu de la décennie 2000 font appel à la technologie d'ECMO la plus ancienne associant pompe à galet, réservoir à sang et oxygénateur en silicone. La plus grande étude rétrospective évaluant l'ECMO dans le SDRA sévère a été rapportée par Brogan [7]. Elle analyse les données du registre ELSO de 1986 à 2006. Parmi les 1473 patients atteints de SDRA (dont l'âge moyen était de 34 ans), il y a eu 50 % de survivants. La plupart de ces malades (78 %) avaient reçu une ECMO veino-veineuse. Dans cette étude la survie n'était pas différente en fonction des périodes, cependant l'âge et la gravité des malades inclus dans les dernières années de la série étaient beaucoup plus élevés qu'au début de l'expérience.

La survie après ECMO a été de 55 % dans la série publiée par MOLS et al. [8] en l'an 2000 sur les données de 62 malades et n'était pas différente de celle d'un groupe de 183 malades présentant un ARDS dont la sévérité initiale était moins importante.

L'équipe de Bartlett de l'Université du Michigan, a observé une survie de 52 % chez 255 malades adultes traités par ECMO entre 1989 et 2004 [9, 10]. De même, Lewandowski et al. [11] ont observé une survie de 55 % dans un groupe de malades souffrant de SDRA sévère et ayant bénéficié d'une ECMO à titre compassionnel, alors que la survie était de 89 % pour les malades moins

sévères n'ayant pas reçu le dispositif. Enfin, plus récemment, Beiderlinden et al. [12] ont rapporté l'expérience du centre d'Essen en Allemagne. Dans cette série, sur 150 malades souffrant de SDRA (âge moyen 42 ans et SAPS II moyen à 45), 32 avaient bénéficié d'une ECMO à titre de thérapeutique de sauvetage. De même que dans les séries précédemment rapportées, les malades ayant reçu une ECMO avaient une sévérité à la fois pulmonaire et générale très supérieure, expliquant la survie inférieure dans le groupe ECMO (53 % vs. 71 %). De manière intéressante, une analyse de régression logistique montrait que le fait de recevoir une ECMO n'était pas associé de manière indépendante à une mortalité plus importante dans cette étude.

2. LES RÉSULTATS DES ÉTUDES RANDOMISÉES

- La 1^{ère} étude randomisée évaluant l'ECMO dans le SDRA a été conduite par le NIH aux Etats-Unis dans les années 70. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, conduite sur une cohorte de 90 patients qui présentaient un syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère et réfractaire aux techniques de ventilation conventionnelle [13]. Le circuit d'ECMO fonctionnait sur le mode veino-artériel. La survie des patients dans cet essai était extrêmement faible (< 10 %) et l'essai ne mettait pas en évidence d'amélioration avec l'ECMO. Cependant, le protocole de cette étude très ancienne souffrait de limites méthodologiques importantes. Ainsi, il n'était pas mis en pratique de ventilation protectrice dans le groupe ECMO, ce qui avait entraîné l'apparition de complications baro-traumatiques sévères. Par ailleurs, l'ECMO était veino-artérielle et en cas d'échec d'amélioration après 5 jours, elle était retirée, ce qui écartait la possibilité d'une amélioration clinique retardée. Troisièmement, les patients étaient enrôlés dans l'essai après une longue période de ventilation et il a été démontré que la mortalité des patients qui reçoivent une ECMO est très liée aux nombres de jours de ventilation mécanique avant la mise en place du dispositif [10]. En effet, le bénéfice attendu de la technique est de pouvoir mettre rapidement le poumon au repos grâce à une ventilation extrêmement protectrice, et ce avant que la maladie n'évolue vers une fibrose destructrice. Quatrièmement, il y avait dans cet essai une incidence extrêmement importante de complications hémorragiques, probablement en rapport avec une anticoagulation excessive. Enfin, les centres ayant inclus les malades dans cet essai avaient une expérience limitée de cette technique. A la suite de cet essai, le recours à l'ECMO pour les SDRA les plus sévères a fortement diminué.
- L'essai le plus récent « CESAR » a été conduit au Royaume Uni de 2001 à 2006. Les critères de sélection des malades étaient un SDRA sévère caractérisé par un score de Murray ≥ 3 ou une hypercapnie non compensée ($\text{pH} < 7,20$). Cet essai a comparé une stratégie de transfert sans ECMO des malades randomisés dans le groupe interventionnel vers le seul centre ECMO de l'étude (Glenfield, Leicester) pour la mise en place éventuelle d'une ECMO à la stratégie de prise en charge conventionnelle mais non protocolisée du SDRA dans le centre d'origine. Le critère primaire d'évaluation de cet essai était la mortalité ou une invalidité sévère (définie par le fait d'être confiné au lit ou d'être incapable de se laver ou s'habiller seul) six mois après la randomisation. Parmi les 180 patients randomisés dans 68 centres, 90 ont reçu le traitement conventionnel et 90 une ECMO. Au terme de l'essai, 37 % des patients du groupe ECMO et 53 % des patients du groupe contrôle étaient soit décédés soit sévèrement invalides ($p = 0,03$, risque relatif = 0,69 ; 95 % IC, 0,05-0,97).

Il y avait aussi une tendance proche de la significativité à une réduction de la mortalité à 6 mois dans le groupe ECMO (37 % versus 45 %, $p = 0,07$). Les patients du groupe conventionnel décédaient par ailleurs plus rapidement que les patients ayant bénéficié d'une ECMO (5 vs 15 jours). Cet essai est cependant critiquable à au moins 2 niveaux : premièrement, 22 patients randomisés dans le bras ECMO ne reçurent pas le dispositif (décès durant le transport ou à l'arrivée dans le centre de malades en état extrêmement précaire, ou amélioration significative pour d'autres malades), l'autre problème méthodologique majeur de cet essai est l'absence de standardisation de la ventilation mécanique dans le groupe contrôle, où il était conseillé aux médecins prenant en charge les malades, d'adopter une stratégie de ventilation protectrice sans plus de précisions. D'ailleurs, le temps passé avec une ventilation mécanique « protectrice » était nettement supérieur dans le bras ECMO.

3. LES SÉRIES RÉTROSPECTIVES UTILISANT LA TECHNOLOGIE RÉCENTE

Dans les séries les plus récentes, les patients ont bénéficié de la technologie d'ECMO la plus moderne associant pompe centrifuge, oxygénateur à membrane de type polyméthylpentène, le circuit et l'oxygénateur bénéficiant d'un traitement de surface biocompatible (Tableau I). Dans une série rapportant l'expérience d'un centre Danois [14] entre 1997 et 2011, 124 malades ont bénéficié d'une ECMO et la survie était de 71 %. Il faut noter que 85 % de ces malades avaient bénéficié d'une ECMO par l'intermédiaire d'une unité mobile d'assistance respiratoire avant leur transfert vers l'hôpital de référence. La série de l'hôpital de Regensburg en Allemagne (janvier 2007 – décembre 2010) a étudié le devenir de 176 patients ayant reçu une ECMO veino-veineuse pour insuffisance respiratoire aiguë [15]. Dans 59 cas l'ECMO avait été initiée dans un autre hôpital grâce à une unité mobile. La durée moyenne d'assistance a été de 12 jours et la survie de 56 % dans cette cohorte.

La série de Hodgson et al. [16] décrit l'expérience australienne de l'hôpital de Melbourne entre janvier 2009 et avril 2011 sur un collectif de 21 malades présentant un SDRA ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse (55 % de ces malades avaient une pneumonie à grippe A H1N1). La survie a été de 86 % dans cette étude.

La série la plus récente de Schmidt et al. [17] rapporte l'expérience de 3 centres en France sur 140 malades traités entre 2008 et 2012. L'étiologie des SDRA était bactérienne pour 45 % des malades, grippale pour 26 % et postopératoire pour 17 %. La survie hospitalière a été de 64 %, et la survie à 6 mois de 60 %. Dans cette cohorte, 68 % des malades avaient bénéficié d'une ECMO veino-veineuse par l'intermédiaire d'une équipe mobile d'assistance respiratoire et le pronostic de ces patients était comparable à celui des patients ayant reçu l'assistance veino-veineuse dans le centre principal.

4. L'EXPÉRIENCE SPÉCIFIQUE DE L'ECMO AU COURS LA PANDÉMIE GRIPPALE A H1N1

Le groupe collaboratif Australie-Nouvelle-Zélande (ANZICS) fut le premier à rapporter son expérience de l'ECMO pour les SDRA réfractaires survenant dans le cadre de la pandémie de grippe A H1N1 [18] survenue en 2009. Parmi

les 68 malades ayant bénéficié de l'implantation du dispositif, seulement 25 % sont décédés, pour une population de malades présentant des signes d'extrême gravité clinique au moment de la prise en charge initiale (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ médian à 56 mmHg, malgré une PEP médiane à 18 cmH_2O et un score de Murray médian à 3,8).

La série collaborative britannique rapporte le devenir de 80 malades transférés vers l'un des 4 centres référents de ce pays pour la mise en place de l'ECMO [19]. Parmi ces 80 malades, 69 ont effectivement bénéficié de la mise en place d'une ECMO. La mortalité dans cette série a été de 27,5 %. Une analyse comparant la survie de ces patients à des patients appariés de même sévérité mais n'ayant pas été transférés a montré un net bénéfice en faveur de la stratégie de transfert vers un centre référent pour la mise en œuvre éventuelle d'une ECMO.

La série française sur les données collectées par le réseau REVA-grippe sur les 2 années 2009-2010 et 2010-2011 rapporte le devenir de 123 malades ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse dans 33 centres [20]. La mortalité dans cette cohorte a été de 36 %. En analyse multivariable, les facteurs associés au décès étaient un âge et un taux de lactate plus élevés à l'initiation de l'ECMO et des pressions de plateau supérieures sous ECMO. Ainsi, la mortalité des patients ayant bénéficié d'une ventilation moins protectrice (pression de plateau entre 29 et 30 cmH_2O) a été significativement plus importante que celle des malades ayant bénéficié d'une ventilation protectrice dans les heures qui ont suivi la mise en place de l'ECMO. Une analyse cas-contrôle appariant cas ECMO et contrôles grâce à un score de propension n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes. Il faut cependant souligner les limites de cette analyse car seulement la moitié des malades ont pu être appariés et les patients non appariés ont eu une mortalité deux fois inférieure en dépit d'une maladie beaucoup plus sévère à la phase initiale.

Le groupe italien ECMO-NET (regroupant 14 centres autorisés à pratiquer l'ECMO) a rapporté une mortalité de 29 % sur une cohorte de 49 malades ayant présenté une grippe A (H1N1) virologiquement prouvée [21]. Dans cette série les patients ventilés moins de 7 jours avant l'ECMO avaient une survie significativement supérieure.

La série suédoise de l'hôpital Karolinska à Stockholm [22] a mis en évidence une mortalité de 15 % sur un collectif de 11 malades.

Dans la série la plus récente de Schmidt et al. [17], parmi les 140 SDRA pris en charge dans 3 centres universitaires français expérimentés, 36 malades présentaient une grippe A H1N1. La mortalité a été de 17 % sur ce collectif.

Plusieurs autres groupes ont rapporté des résultats plus contrastés. L'expérience japonaise concerne ainsi 14 patients ayant bénéficié d'une ECMO dans 12 centres du pays [23]. La mortalité dans cette série était de 64 % et ces mauvais résultats étaient attribués par les auteurs à l'utilisation de canules de drainage veineux de diamètre insuffisant. L'expérience espagnole [24] a concerné un collectif de 9 malades ayant bénéficié d'une ECMO dans 5 centres pour une mortalité de 56 %. Enfin, l'étude monocentrique marseillaise [25] rapporte une mortalité hospitalière de 56 % parmi les 9 malades ayant bénéficié d'une ECMO (6 veino-veineuses et 3 veino-artérielles).

5. EFFET « VOLUME-OUTCOME » ET IMPACT DE L'ORGANISATION TERRITORIALE DE L'ACTIVITÉ D'ECMO

Les séries d'ECMO pour SDRA publiées suite à la pandémie grippale de 2009-2011 permettent une analyse comparative des résultats obtenus dans différents pays pour une maladie très homogène dans sa présentation et sa sévérité. Ces données suggèrent que de meilleurs résultats ont été obtenus pour les patients traités dans des centres experts regroupant un nombre suffisant de malades et dans des pays où l'activité d'ECMO a été organisée et règlementée, comme au Royaume Uni [26], en Italie [27] ou en Australie [28].

Par ailleurs, l'analyse très récente de grandes bases de données pédiatriques confirme une relation nette entre le volume de malades traités par centre et le pronostic et suggère que les meilleurs résultats sont obtenus dans les centres traitant plus de 20 cas par an [29, 30]. Ces données plaident donc en faveur d'une organisation de l'activité d'ECMO veino-veineuse et veino-artérielle pour insuffisance cardiaque et/ou respiratoire en réseaux de soins régionaux ou interrégionaux établis autour d'un centre référent possédant la capacité de projection d'une unité mobile d'ECMO, comme c'est déjà le cas dans certains pays [31, 32].

6. LES ANALYSES DES FACTEURS ASSOCIÉS AU PRONOSTIC

Dans l'étude réalisée sur les données du registre ELSO [7], les facteurs associés à un mauvais pronostic étaient un âge plus avancé, un poids plus faible, un plus grand nombre de jours sous ventilation mécanique avant l'ECMO, un pH artériel inférieur à 7,18, une insuffisance rénale, l'utilisation de catécholamines et le fait d'avoir bénéficié d'une ECMO veino-artérielle par rapport à une ECMO veino-veineuse.

Dans l'étude de Beiderlinden et al. [12], les facteurs associés à la mortalité étaient l'âge, une pression artérielle pulmonaire et un score SOFA plus élevés et un nombre plus important de jours de ventilation mécanique avant la mise en place de l'ECMO.

Dans la série de Hemmila et al. [10] les facteurs associés à la mortalité déterminés avant la mise en place de l'ECMO étaient l'âge, le sexe féminin, un pH inférieur 7,10, le rapport PO_2/FiO_2 et le nombre de jours de ventilation mécanique avant l'ECMO.

Enfin, dans la série la plus récente [17] un score prédictif de mortalité (le score PRESERVE, 0 à 14 points) a été construit à partir des 8 facteurs associés à la mortalité déterminés au moment de la mise en place de l'ECMO : un âge plus élevé, l'immunodépression, l'absence de décubitus ventral avant la mise en place de l'ECMO, le nombre de jours de ventilation mécanique avant la mise en place de l'ECMO, un score SOFA plus élevé, une pression de plateau élevée et une PEP basse. Ce score a permis d'identifier 4 groupes de malades ayant un pronostic significativement différent, la survie s'établissant à 97 % pour les scores les plus bas mais à seulement 16 % lorsque le score était supérieur ou égal à 7.

Les résultats de ces études pronostiques sont concordants pour suggérer que les meilleurs résultats sont obtenus lorsque le recours à l'ECMO est précoce dans l'évolution du SDRA, permettant une ventilation mécanique « hyperprotectrice » et protégeant le poumon de l'aggravation des lésions de dommage

alvéolaire diffus par le respirateur. Inversement le recours à l'ECMO comme technique de sauvetage lorsque toutes les autres thérapies ont échoué semble être associé à un pronostic plus péjoratif.

7. LES COMPLICATIONS LIÉES À LA TECHNIQUE

Les malades sous ECMO veino-veineuse vont présenter des durées d'assistance longues, de 5 à 20 jours en moyenne selon les études [3, 7, 12, 14, 17, 33] et les complications liées à la technique sont fréquentes et parfois graves, mettant en jeu le pronostic vital. Elles sont souvent attendues et/ou prévisibles mais parfois surviennent inopinément et nécessitent alors une réponse rapide et appropriée. Les complications les plus fréquentes sont les hémorragies survenant dans 30 à 50 % des cas [3, 7, 12, 14, 17, 33] et mettent en jeu le pronostic vital dans 5 à 10 % des cas. Les saignements intracrâniens sont rapportés pour 3 à 15 % des malades [7, 12, 17, 17, 33].

Les infections, en particulier les pneumonies acquises sous ventilation mécanique et les infections aux sites d'insertion des canules sont également fréquentes [34]. Les autres complications sont l'hémolyse intravasculaire liée au circuit (une surveillance quotidienne de l'hémoglobine libre plasmatique est nécessaire), les dysfonctions de l'oxygénateur liées aux dépôts de fibrine et/ou de caillots, une thrombopénie souvent associée à une thrombopathie et parfois une coagulopathie de consommation pouvant aboutir à une défibrination majeure se compliquant alors d'un syndrome hémorragique. La prévention et la gestion optimisée de ces complications sont des conditions nécessaires à l'obtention de bons résultats avec la technique et sont certainement parmi les facteurs associés aux meilleurs résultats observés dans les centres experts prenant en charge un nombre important de malades.

8. LE PRONOSTIC À LONGTERME

L'évaluation du pronostic à long terme après ECMO pour SDRA a été conduite dans un petit nombre de séries. Le groupe du Karolinska à Stockholm a évalué le devenir à long terme de 21 survivants après SDRA et ECMO [35]. Dans cette série la majorité des patients présentaient des lésions résiduelles scannographiques évocatrices de fibrose mais d'extension relativement limitée. Les explorations fonctionnelles respiratoires étaient également dans les limites de la normale. Les patients rapportaient une altération de la qualité de vie évaluée par le questionnaire respiratoire de Saint Georges. Cependant ces symptômes étaient moins importants en moyenne que ceux rapportés dans d'autres séries de SDRA traités de manière conventionnelle.

Luyt et al. [36] ont évalué un an après la survenue d'un SDRA lié à la grippe A H1N1 le devenir de 12 malades ayant bénéficié d'une ECMO et de 25 autres malades traités conventionnellement. Dans cette cohorte, une dyspnée d'effort a été rapportée respectivement par 50 % et 40 % des patients et 83 % et 64 % avaient retrouvé une activité professionnelle. Les TDM pulmonaires n'ont montré que des séquelles mineures. Par ailleurs, la qualité de vie évaluée par le score SF-36 était inférieure à celle d'une population témoin mais non différente entre les 2 groupes. Des symptômes anxieux et dépressifs étaient rapportés par 28 % à 56 % des malades et plus de 40 % étaient à risque de développer un syndrome de stress post-traumatique.

Les patients du bras ECMO de l'essai CESAR [33] présentaient 6 mois après la randomisation des scores de qualité de vie (mesurés par le questionnaire SF 36) comparables ou même meilleurs que ceux rapportés dans d'autres études évaluant des patients avec SDRA ayant été traités de manière conventionnelle [37, 38]. Dans l'essai CESAR, 8 % des malades du bras ECMO présentaient des signes cliniques d'anxiété et 4 % des signes dépressifs.

Le groupe de Melbourne [16] a évalué le devenir de 21 malades ayant bénéficié d'une ECMO pour SDRA réfractaire. Dans cette série il y a eu 18 survivants et le pronostic fonctionnel a pu être déterminé pour 15 d'entre eux. De manière similaire aux études précédentes, les données de qualité de vie évaluées par le score SF 36 mettaient en évidence des scores inférieurs par rapport à une population contrôle, tout particulièrement dans les domaines physiques et de vitalité. Dans cette série seulement 26 % des survivants avaient retrouvé leur travail d'avant la maladie au terme du suivi.

La série la plus large publiée à ce jour est rapportée par Schmidt et al. [17]. Dans cette série il y a eu 84 survivants à 6 mois et 67 (80 %) ont pu être évalués. Une dyspnée d'effort était rapportée par 36 % des survivants et 30 % prenaient encore des traitements à visée pulmonaire. La qualité de vie mesurée par le score SF 36 mettait en évidence des résultats inférieurs par rapport à une population contrôle surtout pour les domaines concernant l'activité physique. Des symptômes anxieux, dépressifs ou de stress post-traumatique étaient rapportés respectivement par 34 %, 25 % et 16 % des malades.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972;286(12):629-634.
- [2] Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2012;365(20):1905-1914.
- [3] Combes A, Brechot N, Luyt CE, et al. What is the niche for extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2012;18(5):527-532.
- [4] Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2011;15(6):243.
- [5] MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med* 2012;38(2):210-220.
- [6] Kolobow T, Zapol W, Pierce JE, et al. Partial extracorporeal gas exchange in alert newborn lambs with a membrane artificial lung perfused via an A-V shunt for periods up to 96 hours. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968;14:328-334.
- [7] Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med* 2009;35(12):2105-2114.
- [8] Mols G, Loop T, Geiger K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg* 2000;180(2):144-154.
- [9] Bartlett RH. Extracorporeal life support in the management of severe respiratory failure. *Clin Chest Med* 2000;21(3):555-561.
- [10] Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004;240(4):595-605; discussion 605-597.
- [11] Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 1997;23(8):819-835.

- [12] Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, et al. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange. *Intensive Care Med* 2006;32(10):1627-1631.
- [13] Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979;242(20):2193-2196.
- [14] Lindskov C, Jensen RH, Sprogøe P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with severe acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57(3):303-311.
- [15] Schmid C, Philipp A, Hilker M, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(1):9-15.
- [16] Hodgson CL, Hayes K, Everard T, et al. Long-term quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxaemia. *Crit Care* 2012;16(5):R202.
- [17] Schmidt M, Zogheib E, Roze H, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2013;39(10):1704-1713.
- [18] The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302(17):1888-1895.
- [19] Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *JAMA* 2011;306(15):1659-1668.
- [20] Pham T, Combes A, Roze H, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A (H1N1)-induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(3):276-285.
- [21] Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med* 2011;37(9):1447-1457.
- [22] Holzgraefe B, Broome M, Kalzen H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 2010;76(12):1043-1051.
- [23] Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) severe respiratory failure in Japan. *Journal of anesthesia* 2012;26(5):650-657.
- [24] Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, et al. Extracorporeal lung support in patients with severe respiratory failure secondary to the 2010-2011 winter seasonal outbreak of influenza A (H1N1) in Spain. *Med Intensiva* 2012;36(3):193-199.
- [25] Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med* 2010;36(11):1899-1905.
- [26] NHS NICE GUIDANCE, last accessed March 14th 2014, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11032/54274/54274.pdf>.
- [27] ECMOnet, last accessed March 14th 2014, <http://www.ecmonet.org/>.
- [28] NSW Critical Care Tertiary Referral Networks and Transfer of Care (ADULTS), last accessed March 14th 2014, http://www0.health.nsw.gov.au/policies/pd/2010/pdf/PD2010_021.pdf.
- [29] Freeman C, Bennett T, Hubbard A, et al. Pediatric and Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation; Does Center Volume Impact Mortality? *Crit Care Med* 2012;40(12):1-328.
- [30] Karamlou T, Vafaeezadeh M, Parrish AM, et al. Increased extracorporeal membrane oxygenation center case volume is associated with improved extracorporeal membrane oxygenation survival among pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(2):470-475.
- [31] Beurtheret S, Mordant P, Paoletti X, et al. Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions: a pilot study (the cardiac-RESCUE program). *Eur Heart J* 2013;34(2):112-120.
- [32] Forrest P, Ratchford J, Burns B, et al. Retrieval of critically ill adults using extracorporeal membrane oxygenation: an Australian experience. *Intensive Care Med* 2011;37(5):824-830.
- [33] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9698):1351-1363.

- [34] Schmidt M, Brechot N, Hariri S, et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis* 2012;55(12):1633-1641.
- [35] Linden VB, Lidegran MK, Frisen G, et al. ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(4):489-495.
- [36] Luyt CE, Combes A, Becquemin MH, et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A (H1N1)-associated severe acute respiratory distress syndrome. *Chest* 2012.
- [37] Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(8):683-693.
- [38] Schelling G, Stoll C, Haller M, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26(4):651-659.