

**Intérêt des dispositifs d'oxygénation  
extracorporelle par membrane (ECMO)  
pour la prise en charge pré-hospitalière  
de l'arrêt cardiaque**

**Avis du CEDIT**

**Juin 2015**

*Alexandre Barna*

*Emmanuel Charpentier*

*Bjorn Fahlgren*

*Vincent Looten (interne de santé publique)*

*Pr. Loïc Guillevin*

## Table des matières

1. Contexte .....	7
2. Aspects techniques.....	8
3. Aspects médicaux.....	10
3.1. L'arrêt cardiaque extrahospitalier.....	10
3.2. Analyse des données disponibles.....	11
3.2.1. ECMO réalisée à l'hôpital .....	12
3.2.2. ECMO pré-hospitalière .....	16
3.2.3. En résumé .....	17
4. Aspects médico-économiques .....	18
5. Acceptabilité sociale .....	18
5.1. Aspects éthiques .....	18
5.2. Aspects organisationnels.....	20
5.3. Formation des urgentistes .....	21
5.4. En résumé .....	21
6. Discussion .....	22
7. Recommandations du CEDIT .....	23

## **Résumé**

Le CEDIT a été saisi par l'AGEPS pour évaluer l'intérêt de l'oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO), pour la prise en charge **pré-hospitalière** des arrêts cardiaques. Cette saisine fait suite à une demande de l'hôpital Necker pour utiliser le dispositif Cardiohelp® (entreprise Maquet), notamment par les unités SAMU 75.

**Aspects techniques** : la mise en place extrahospitalière d'un système d'ECMO veino-artériel soulève des questions quant au matériel, aux conditions et à l'environnement dans lesquels elle se pratique. La description technique des appareils d'ECMO a déjà été réalisée dans des avis précédents. Aujourd'hui, de par sa forme compacte et son poids réduit, l'appareil le plus adapté à une utilisation extrahospitalière est Cardiohelp®. La mise en place des canules expose le patient à des risques infectieux, hémorragiques et ischémiques si le personnel arrivant sur les lieux de l'intervention n'est pas suffisamment formé et habitué à cette pratique de terrain.

**Aspects médicaux** : chez les patients en arrêt cardiaque réfractaire, la mise en place précoce à l'hôpital d'un ECMO (délais inférieurs à 1h, voire à 30 min.) accroît la survie avec état neurologique favorable. La faisabilité de la mise en place d'une ECMO en milieu extrahospitalier a fait l'objet d'une étude sur 7 patients par une équipe du SAMU de Paris et reste donc à confirmer ; il n'y a pas d'autres données disponibles actuellement. L'étude prospective comparative envisagée par l'équipe de Necker a comme objectif de montrer l'intérêt clinique de la mise en place d'une ECMO en milieu extrahospitalier et devrait fournir des arguments médicaux manquants en termes de preuve médicale.

**Aspects médico-économiques** : aucune étude médico-économique n'est disponible à ce jour sur l'utilisation de l'ECMO pré-hospitalier. Dans le cadre de l'étude envisagée par l'équipe de Necker, le recueil de données économiques pourrait être réalisé afin de déterminer en même temps l'impact médical et médico-économique de cette nouvelle modalité de prise en charge, par rapport à l'alternative existante.

Il est à noter que dans le cadre de l'alternative qui est la prise en charge hospitalière, des appareils ECMO classiques moins coûteux que Cardiohelp® pourraient être utilisés.

**Aspects organisationnels et éthiques** : la mise en place précoce d'une ECMO pour les patients en arrêt cardiaque réfractaire nécessite une politique d'organisation et d'intégration des équipes d'interventions mobiles et hospitalières, combinant à la fois la sécurité (ex : maîtrise du risque septique) et rapidité pour la mise en place de l'ECMO.

Selon le principe de déconnexion entre la décision d'arrêt des thérapeutiques et celle de prélèvement Maastricht III, une ECMO n'est posée que pour le bénéfice du patient en arrêt cardiaque. En cas d'échec, la décision d'arrêt des thérapeutiques est prise. C'est à partir de ce

moment-là qu'il est possible d'envisager un prélèvement d'organe. A la lumière de cette réflexion, il pourrait être pertinent de s'interroger sur les difficultés de garantir le principe de déconnexion dans des conditions d'exercice en pratique réelle en extrahospitalier.

**Recommandations du CEDIT :**

- Les quelques cas publiés plaident pour la faisabilité de l'ECMO veino-artérielle réalisée en pré-hospitalier, mais le niveau de preuve est faible et cette faisabilité reste à confirmer. Il n'y a pas actuellement d'élément probant d'efficacité et de sécurité cliniques.
- Les quelques éléments de présomption pourraient justifier une étude clinique comparant la prise en charge hospitalière et pré-hospitalière. L'étude doit montrer l'intérêt clinique de l'ECMO extrahospitalier et fournir des arguments médicaux manquants en termes de preuve médicale (ex : appréhender le risque septique et les conséquences ischémiques sur le membre canulé).
- Compte tenu des incertitudes médicales, médico-économiques et organisationnelles, le CEDIT recommande que toute utilisation de l'ECMO veino-artérielle pré-hospitalière à l'AP-HP soit faite uniquement dans le cadre d'une étude clinique faisant appel à une coopération inter-équipes.
- Le CEDIT souhaite réévaluer l'utilisation pré-hospitalière de l'ECMO à la lumière des résultats de cette étude.
- L'importance du sujet pourrait justifier une évaluation nationale.

## **Executive Summary**

The CEDIT (hospital based HTA agency) of AP-HP (Paris University Hospital) assessed the impact and value of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) used in a **pre-hospital** setting, for patients with refractory cardiac arrests. This assessment follows a request from an advanced life support unit from Necker Hospital to use the Cardiohelp® device (Maquet) for this purpose.

**Technical aspects:** setting up a veno-arterial ECMO system in an extra-hospital environment raises questions about the equipment, the conditions and the environment in which it is used. The technical description of ECMO devices has already been done in previous documents. Currently, the device best suited to an extra-hospital use is Cardiohelp®, due to its compact design and low weight. The introduction of the cannulas exposes the patient to risks of infection, bleeding and ischemia, if staff in charge of this intervention is not sufficiently trained and does not have experience of this kind of practice.

**Clinical aspects:** in patients with refractory cardiac arrest, the early implementation of hospital ECMO (less than 1 hour time or even 30 min.) increases the survival with favorable neurological status. The feasibility of using ECMO outside hospitals was studied in a trial on 7 patients by an emergency unit in Paris and has yet to be confirmed ; no other data is currently available. The comparative prospective study planned by the team of the Necker Hospital aims to demonstrate the clinical relevance of using ECMO outside hospitals and should provide the missing medical evidence.

**Economic aspects:** no economic study is currently available on the use of pre-hospital ECMO. As part of the proposed study by the team at the Necker Hospital, the collection of economic data could be performed to determine at the same time the medical and economic impacts of this new modality of support, compared to existing alternative.

It should be remarked that as part of the alternative treatment which is ECMO initiated at the hospital, classic ECMO devices that are cheaper than Cardiohelp® could be used.

**Organizational and ethical aspects:** the early use of ECMO for patients with refractory cardiac arrest requires a common policy framework and organization for the mobile and hospital teams, ensuring both safety and speed of use.

Under the principle of disconnection between the decision to stop therapy and the non-heart beating donations Maastricht III, ECMO is put in place only for the benefit of the patient with cardiac arrest. If unsuccessful, the decision to stop therapy is taken. It is from that moment that organ removal may be considered. In the light of this reflection, it may be useful to consider the difficulties of guaranteeing the principle of disconnection in real extra-hospital practice.

**Recommendations of CEDIT:**

- The small number of cases published argue for the feasibility of veno-arterial ECMO performed in a pre-hospital setting, but the level of evidence is low and the feasibility has to be confirmed. There is currently no conclusive evidence of efficacy and clinical safety.
- The few elements of presumption existing could warrant a clinical study comparing hospital and pre-hospital ECMO. The study is to demonstrate the clinical benefit of pre-hospital ECMO and provide arguments lacking in terms of medical evidence (eg understanding of the risk of infection and ischemic consequences for the cannulated limb).
- Given the medical, economic and organizational uncertainties, CEDIT recommends that the use of veno-arterial pre-hospital ECMO at AP-HP should only be made in the context of a clinical trial involving a cooperation between the different teams.
- CEDIT wishes to re-evaluate the pre-hospital use of ECMO in the light of the results of this study.
- The importance of the subject could justify a national assessment.

Le CEDIT a été saisi par l'AGEPS pour évaluer l'intérêt de l'oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO), pour la prise en charge **pré-hospitalière** des arrêts cardiaques, effectuée en France par les SAMU. Cette saisine fait suite à une demande de l'hôpital Necker pour utiliser le dispositif Cardiohelp® (entreprise Maquet), notamment par les unités SAMU 75.

Méthode de travail : pour cette évaluation, le secrétariat scientifique du CEDIT a effectué une revue de la littérature disponible jusqu'en janvier 2015 et a fait appel à des experts. Aucun contact direct avec le fabricant n'a été pris. Le dossier a été présenté lors de la séance du CEDIT plénier du 01 avril 2015.

## 1. Contexte

En France, l'organisation des soins d'urgence extrahospitaliers repose en partie sur la disponibilité de structures hospitalières (SAMU) qui permettent une prise en charge médicale des patients ayant une urgence supposée vitale sur les lieux où cette urgence est constatée. Cette organisation est souvent présentée comme le « déplacement de l'hôpital vers le patient » et permet d'utiliser des moyens de réanimation avancés (*advanced life support*) en milieu pré-hospitalier.

Ce type d'organisation n'est pas fréquent à l'échelle internationale, le principe des secours d'urgence civils repose souvent sur un déplacement rapide du patient vers la structure de soins la plus appropriée. Les personnels sont habituellement des paramédicaux spécialisés (*paramedics*) dans la mise en condition et le transport des patients. La prise en charge du patient par des médecins commence dès l'arrivée à l'hôpital. Même si certains pays, comme l'Australie, utilisent des unités de réanimation mobiles (*mobile intensive care units*), le modèle français généralise l'emploi systématique de médecins dans ses unités d'intervention de premier recours.

Les améliorations récentes des appareils d'ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) ont progressivement amené à étendre leurs utilisations. Le recours à cette technique est désormais envisagé dans le cadre de la prise en charge pré-hospitalière de l'arrêt cardiaque, objet de l'actuelle saisine.

Compte tenu du mode d'organisation décrit ci-dessus, la littérature internationale est pauvre. La seconde difficulté de ce dossier est liée au mauvais pronostic des patients relevant d'une telle intervention. En effet, l'ECMO n'est envisagée que si la réanimation cardio-pulmonaire classique a échoué, malgré les efforts des équipes médicales, l'objectif étant de sauver le patient. En cas d'échec, elle pourrait permettre de préserver les possibilités de prélèvements d'organes, ce qui soulève des questions juridiques, réglementaires et éthiques.

Enfin, en novembre 2012, dans une note adressée à la directrice des achats de l'AGEPS au sujet de l'ECMO à l'AP-HP, le Directeur de la Politique Médicale estimait que la prise en charge

des arrêts cardiaques extrahospitaliers réfractaires à la réanimation cardio-pulmonaire représentait un nombre important de patients mais que sa faisabilité et son efficacité restaient à évaluer. « Cette indication pourrait être examinée à un niveau régional et national, et l'AP-HP serait concernée par la prise en charge initiale par les SAMU et l'accueil en aval de ces malades », avait-t-il ajouté.

Par ailleurs, le Directeur de la Politique Médicale avait adressé un courrier aux présidents de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR) et de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) leur suggérant de saisir la HAS sur l'utilisation de l'ECMO chez les adultes, suggestion partagée à l'époque par les Collégiales de l'AP-HP concernées par ce sujet. A ce jour, aucune réévaluation de l'ECMO par la HAS n'est disponible.

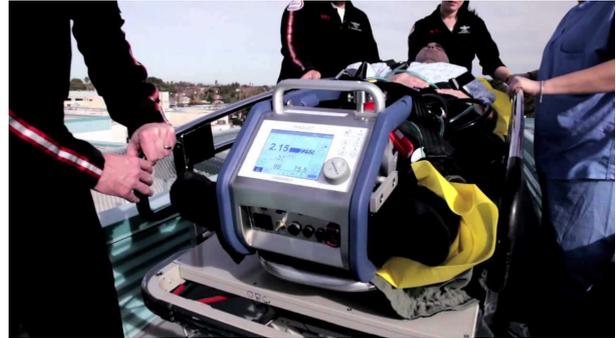
## 2. Aspects techniques

L'utilisation de l'ECMO envisagée ici concerne la suppléance circulatoire et relève donc de l'ECMO **veino-artérielle**. Le système comporte une canule de prélèvement du sang veineux (dans la veine fémorale). Le sang prélevé est réchauffé et oxygéné par échange membranaire, puis réinjecté via une canule placée dans l'artère fémorale.

Les aspects techniques généraux des appareils ECMO ont été décrits dans un précédent travail du CEDIT. De même, les aspects techniques de Cardiohelp® ont été décrits dans l'avis du CEDIT [1] rendu en avril 2014 suite à la demande de l'UMAC de la Pitié-Salpêtrière.

Les particularités de Cardiohelp®, utiles pour une prise en charge pré-hospitalière, sont le poids relativement faible (environ 10kg contre 24kg pour l'ELS System, le modèle précédent de MAQUET) et sa forme compacte. Ces caractéristiques permettent une utilisation portable pendant le transport du patient au sein ou à l'extérieur de l'hôpital. Son utilisation pour les réanimations cardiopulmonaires (*CardioPulmonary Resuscitation* ou CPR) classe aussi l'appareil d'ECMO portable dans les dispositifs de CPR extracorporelle ou E-CPR (*ECMO support CPR*).

Cardiohelp® semble présenter les fonctions classiques d'une ECMO, avec un monitoring intégré pouvant s'avérer plus pointu que celui des appareils classiques, ainsi que différents kits (à usage unique et regroupant en une unité tous les éléments consommables) pouvant répondre à différentes indications. Selon les données de matériovigilance disponibles, aucun problème matériel conséquent ne semble avoir été identifié depuis sa mise sur le marché.



Appareil Cardiohelp®

L'utilisation de l'ECMO pré-hospitalière soulève 2 difficultés techniques :

- la mise en place des canules par voie périphérique dans un environnement extrahospitalier
- la faisabilité de cet abord par un urgentiste non chirurgien

La faisabilité de cet abord par un urgentiste non chirurgien a été étudiée par une équipe utilisant l'ECMO à l'AP-HP. Cependant, même dans un cadre hospitalier, la note du Directeur de la Politique Médicale de novembre 2012 en limite l'utilisation : « chez l'adulte, les collégiales concernées s'accordent à estimer que l'activité d'ECMO devrait être réalisée par un nombre limité de services de réanimation adossés à des unités de chirurgie cardiaque ou thoracique ».

### Aspects médicotecniques de la mise en place des canules d'ECMO par voie périphérique

L'ECMO veino-artérielle envisagée en pré-hospitalier nécessite la mise en place d'un système de canules dans la veine et l'artère fémorale. Trois approches existent pour cette mise en place (*peripheral cannulation*) : percutanée, semi-ouverte, ouverte.

L'approche percutanée utilise généralement la technique de Seldinger. Le vaisseau (artère ou veine fémorale) est ponctionné à l'aide d'un trocart creux. Le trocart est ensuite inséré à l'endroit voulu, un guidage par échographie permettant d'assister cette ponction. Un guide métallique est inséré à l'intérieur de la lumière du trocart. Puis le trocart est retiré en couissant le long du guide. Finalement, le cathéter est hissé le long du guide métallique qui est alors retiré. Cette technique de mise en place de canules fémorales percutanée avec écho-guidage est décrite par Benassi [2].

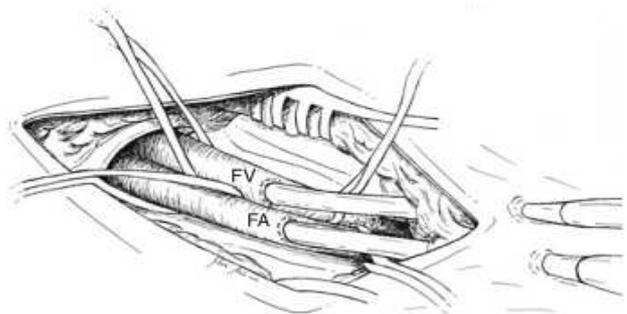
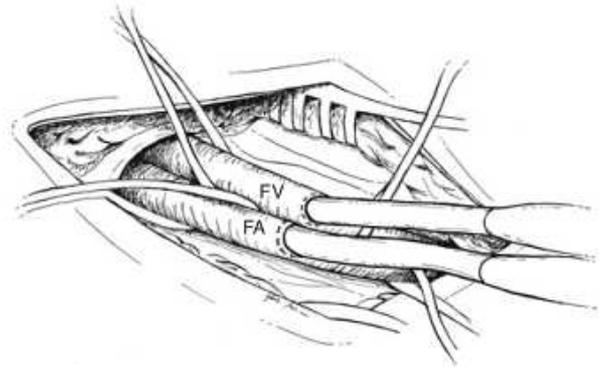


Figure 1 Cathétérisme fémoral semi-ouvert

L'approche semi-ouverte, dite technique « semi-Seldinger », repose sur les mêmes principes que la technique de Seldinger, à ceci près qu'une incision est faite au-dessus de la veine fémorale afin d'insérer les cathéters en supervision directe.

Enfin, l'approche ouverte consiste à réaliser une dissection complète et à insérer directement les cathéters dans les vaisseaux. Cette technique est habituellement réalisée par des chirurgiens [3].



**Figure 2 Cathétérisme fémoral ouvert**

En résumé, la mise en place extrahospitalière d'un système d'ECMO veino-artériel soulève des questions difficiles quant au matériel, aux conditions et à l'environnement dans lesquels elle

se pratique. La mise en place des canules expose le patient à des risques infectieux, hémorragiques et ischémiques si le personnel arrivant sur les lieux de l'intervention n'est pas suffisamment formé et habitué à cette pratique de terrain. Le Dr Lionel Lamhaut (SAMU Necker) privilégie l'approche semi-ouverte qui lui semble plus rapide et plus sûre que l'approche percutanée [4]. La faisabilité de cet abord par un urgentiste non chirurgien a été étudiée par une équipe utilisant l'ECMO à l'AP-HP.

### **3. Aspects médicaux**

La mise en place d'une ECMO sur les lieux de prise en charge initiale relève de la stratégie de déplacement des moyens médicaux près du patient (stratégie désignée par certains sous le nom de « *stay and play* »). Cette stratégie s'oppose à la stratégie de transport précoce du patient vers son lieu de prise en charge permanente (« *scoop and run* »).

#### **3.1. L'arrêt cardiaque extrahospitalier**

En France, environ 50 000 décès seraient imputables chaque année à un arrêt cardiaque. En dehors de l'hôpital, le taux de survie sans séquelles neurologiques se situe entre 3 et 5% [5]. La coronaropathie associée à un trouble de rythme serait la cause principale, faisant des hommes de plus de 50 ans la principale population touchée. Chez les patients plus jeunes, les cardiopathies congénitales sont la cause principale des arrêts cardiaques.

La prise en charge est actuellement codifiée par les recommandations de 2010 du *European Resuscitation Council* [6] et fait appel au massage cardiaque externe, à l'utilisation des défibrillateurs et, dans un contexte plus spécifique, à l'hypothermie thérapeutique. Une « chaîne de survie » en 4 étapes y est décrite : alerte donnée par le premier témoin, réalisation des gestes élémentaires de survie (massage cardiaque et suppléance respiratoire), défibrillation et enfin réanimation médicalisée.

Le pronostic des patients peut se mesurer en termes de survie et de complications neurologiques. Selon les recommandations de 2010, le pronostic s'alourdit avec l'augmentation du délai entre la survenue de l'arrêt cardiaque et sa prise en charge, mais aussi avec la durée de la réanimation cardio-pulmonaire. Au-delà de 15 à 20 minutes de réanimation cardio-pulmonaire spécialisée sans activité électrique, même transitoire, le taux de survie chute de façon significative et s'approche de zéro après 30 minutes, dans des conditions normothermiques [7]

L'arrêt cardio-respiratoire réfractaire est défini par l'absence de Reprise d'Activité Circulatoire Spontanée (RACS) après 30 minutes de réanimation [8] chez un patient normotherme et non intoxiqué. Certaines situations incitent à prolonger les manœuvres pendant plus longtemps. Les dispositifs de massage cardiaque automatiques facilitent la réalisation du massage cardiaque pendant le transport mais n'ont pas permis d'améliorer le pronostic des patients en arrêt cardiaque [9]

Plus récemment, des améliorations des appareils ECMO et la publication d'études ont permis d'envisager l'intérêt de cette technique, réalisée à l'hôpital pour les arrêts cardiaques intra-hospitaliers, voire extrahospitaliers (cf. ci-après). L'utilisation de l'ECMO pré-hospitalière est désormais envisagée pour tenter d'améliorer la survie et le pronostic neurologique des patients en arrêt cardiaque extrahospitalier.

Avant d'aborder la section suivante, il est utile de rappeler que toute réanimation cardio-pulmonaire peut avoir des répercussions, tant du point de vue individuel (bénéfices en termes de survie du patient et d'amélioration du pronostic neurologique) que du point de vue sociétal (don d'organe, acceptabilité sociale).

### **3.2. Analyse des données disponibles**

Actuellement, la littérature n'offre pas de réponse à la question des bénéfices individuels de l'ECMO pré-hospitalière. En revanche, elle permet de mettre en évidence des éléments de présomption :

- l'introduction de l'ECMO a permis d'améliorer le pronostic des patients avec arrêt cardiaque extrahospitalier, pris en charge à l'hôpital.
- la précocité de la prise en charge améliore le pronostic des patients [10]
- l'ECMO pré-hospitalière permettrait de réduire le délai de *low flow* mais pas celui de *no flow*.

Les principales caractéristiques retrouvées dans la littérature sont :

- le taux de survie
- l'évaluation neurologique : le score le plus utilisé est le *Cerebral Performance Categories (CPC)* constitué de 5 niveaux : patient conscient avec fonctions supérieures normales ou faiblement altérées (niveau 1), patient conscient avec fonctions supérieures

moyennement altérées (niveau 2), patient conscient avec fonctions supérieures très altérées (niveau 3), patient dans le coma ou dans un état végétatif (niveau 4), patient en mort encéphalique ou décédé (niveau 5)

- le temps avant la mise en place de l'ECMO

### 3.2.1. ECMO réalisée à l'hôpital

Une étude de Le Guen [11] a examiné la faisabilité et l'efficacité de l'ECMO à l'hôpital (étude réalisée à l'AP-HP) sur 51 patients ayant eu un arrêt cardiaque extrahospitalier. Le délai médian entre l'arrêt cardiaque et les mesures de réanimation usuelles était de 120 minutes et aucun patient n'a pu bénéficier d'une ECMO avant 75 min. Deux patients seulement (4%) étaient vivants un mois plus tard et avaient un état neurologique satisfaisant. Ces résultats sont comparables à ceux trouvés dans la littérature sur la prise en charge des patients en arrêt cardiaque mais sans l'utilisation d'une ECMO. Cette série montre que l'ECMO ne pourra pas améliorer la survie des patients si une diminution du délai de prise en charge n'a pas lieu. Il semble que le facteur limitant soit le temps de transport (voir tableau 1).

Tableau 1 Délais de prise en charge selon Le Guen

Temps en minutes jusqu'à...	Médiane*	Min-Max
l'initiation des mesures de réanimation de base	3 [1-6]	0-22
l'initiation des mesures de réanimation avancées	12 [5-23]	0-40
la mise en place d'un dispositif automatique de massage cardiaque	41 [30-55]	15-110
l'arrivée en soins intensifs	90 [65-115]	48-175
la mise en place d'une ECMO	120 [102-149]	75-195

\* Résultat présentés sous la forme Médiane [1<sup>er</sup> quartile – 3<sup>e</sup> quartile]

L'étude publiée par Fagnoul en 2013 [12], réalisée dans une unité de soins intensifs à Bruxelles, a montré que lors de la prise en charge de 24 patients ayant un arrêt cardiaque (10 intra-hospitalier et 14 extrahospitalier) 6/24 ont survécu. Les survivants bénéficiaient tous d'une ECMO mise en place dans l'heure suivant l'arrêt. Parmi les 18 patients qui n'ont pas survécu, le don d'organes a été possible dans 4 cas, dont 2 finalement acceptés. Cette étude souligne l'importance du délai entre l'arrêt cardiaque et la mise en place d'une ECMO. Pour les auteurs, l'ECMO doit être posée dans les 60 minutes suivant l'arrêt.

Tableau 2 Prise en charge des patients en arrêt cardiaque selon Fagnoul

	Patients vivants (N=6)	Patients décédés (N=18)
Arrêt cardiaque intrahospitalier	3	7
Arrêt cardiaque extrahospitalier	3	11
Temps (en minutes) avant mise en place d'une ECMO*	41 [39–58]	60 [55–77]

\* Résultat présentés sous la forme Médiane [1<sup>er</sup> quartile – 3<sup>e</sup> quartile]

Dans un article de 2014 [13], Fagnoul estimait que la pratique de l'ECMO à l'hôpital était faisable pour les arrêts cardiaques extrahospitaliers, bien que ces derniers posaient des défis plus importants que les arrêts intrahospitaliers. Pour les 15-20% des patients qui survivaient le délai entre l'arrêt cardiaque et l'ECMO était inférieur à 60 minutes.

Sakamoto a réalisé en 2014 [14] une étude observationnelle prospective multicentrique ayant comparé l'ECMO (n=260) réalisée à l'hôpital à une prise en charge conventionnelle (n=194), chez des adultes ayant un arrêt cardiaque extrahospitalier avec une tachycardie ou une fibrillation ventriculaire. Le critère principal de jugement était le *Cerebral Performance Categories* (CPC), mesuré à 1 et 6 mois. En analyse en intention de traiter, une différence significative a été mise en évidence. La survie avec CPC favorable (1 ou 2) était de 12,3% (32/260) dans le groupe ECMO contre 1,5% (3/194) dans le groupe conventionnel à 1 mois, et de 11,2% (29/260) contre 2,6% (5/194) à 6 mois. Les résultats sont comparables en analyse per protocole (voir tableau 3)

Tableau 3 Résultats de l'étude de Sakamoto (per protocole)

Etude de Sakamoto (analyse per protocole)	Groupe E-CPR (N=256)	Groupe non E-CPR (N=190)
Temps entre l'appel téléphonique et l'arrivée à l'hôpital	29,8 min	30,5 min
Score CPC à 6 mois (per protocole):		
1	25	4
2	4	1
3	8	1
4	18	0
5	177	152
CPC 1 ou 2 (per protocole)	29 (12,4%)	5 (3,1%)

Les auteurs concluent que l'utilisation de l'ECMO était associée à une amélioration neurologique des patients. La particularité de cette étude est la rapidité de la prise en charge hospitalière. En effet, le temps moyen entre l'appel téléphonique du centre d'urgence et l'arrivée à l'hôpital était de l'ordre d'une demi-heure. Ainsi, l'organisation japonaise permet de combiner la rapidité de la mise en place d'une ECMO et la sécurité de l'environnement où l'ECMO est posée. Sans ECMO, le taux de survie avec un pronostic neurologique favorable est comparable à ce qu'on trouve dans la littérature internationale. Avec l'ECMO, le taux de survie est multiplié par 4. Cette étude permet d'envisager les bénéfices qu'apporterait une mise en place précoce de l'ECMO en France.

Maekawa a réalisé en 2013 une étude [15] reposant sur le suivi prospectif de 162 patients ayant eu un arrêt cardiaque et chez qui une réanimation cardio-pulmonaire a été pratiquée sans succès pendant plus de 20 min (53 patient dans le groupe E-CPR et 109 dans le groupe réanimation cardio-pulmonaire classique). L'analyse a porté sur 2 groupes (E-CPR et réanimation conventionnelle) constitués de 24 patients appariés selon le score de propension (voir tableau 4). Le score de propension était construit à partir des variables âge, sexe et autonomie de la personne. Le critère de jugement principal était la survie avec un état neurologique normal à 3 mois. Cette survie était plus importante dans le groupe E-CPR que dans le groupe réanimation conventionnelle (29,2% [7/24] vs. 8,3% [2/24], log-rank  $p = 0,018$ ).

*Tableau 4 Résultats de l'étude de Maekawa, groupe appariés selon un score de propension*

Etude de Maekawa (groupes appariés)	Groupe E-CPR (N=24)	Groupe non E-CPR (N=24)
Temps entre l'arrêt cardiaque et les soins de réanimation avancés (en min)	23 [14-27]	20 [16-27]
Survie à 3 mois	9 (37,5%)	2 (8,3%)
CPC favorable (1 ou 2) à 3 mois	7 (29,2%)	2 (8,3%)

Cette étude observationnelle, tout en confirmant l'efficacité du système de prise en charge japonais, montre l'intérêt potentiel de l'ECMO précoce dans la prise en charge des arrêts cardiaque, avec un taux de patients CPC de 1 ou 2 multiplié par 3,5 entre la prise en charge classique et la prise en charge par ECMO.

Wang a publié en 2014 [16] une étude rétrospective sur 230 patients avec arrêt cardiaque ayant bénéficié d'une E-CPR, dont 199 événements intra-hospitaliers (IHCA) et 31 événements extrahospitaliers (OHCA). Le critère de jugement principal était la survie à la sortie de l'hôpital. Le critère de jugement secondaire était une issue neurologique favorable définie comme un CPC de 1 ou 2. Le taux de survie à la sortie de l'hôpital était de 38,7% dans le groupe OHCA et

de 31,2% dans le groupe IHCA sans différence significative observée ( $p=0,26$ ). Le taux de patients présentant un état neurologique favorable était de 25,5% dans le groupe OHCA et de 25,1% dans le groupe IHCA, sans différence significative observée ( $p=0,55$ ). Mais les différences entre les deux populations n'ont pas permis de comparer les résultats, ni de tirer des conclusions fortes sur cette comparabilité. En effet, le temps entre l'arrêt cardiaque et la mise en place de l'ECMO était plus court dans le groupe IHCA ( $44,4\pm 24,7$  min vs.  $67,5\pm 30,6$  min,  $p<0,05$ ), et l'ECMO était maintenue moins longtemps dans le groupe OHCA patients ( $61\pm 48$ h vs.  $94\pm 122$ h,  $p<0,05$ ). Cette étude met en évidence une relation entre le temps d'ischémie, la survie et le CPC (voir tableau 5). On remarque que les individus ayant survécu avec ou sans CPC favorable ont la plupart eu des temps d'ischémie inférieurs à 60 min.

*Tableau 5 Relation entre temps d'ischémie, survie et CPC selon Wang*

Wang	Survie		CPC 1 ou 2	
	Extrahospitalier (N=31)	Hospitalier (N=199)	Extrahospitalier (N=31)	Hospitalier (N=199)
< 30min	0	26	0	24
< 45 min	5	46	4	41
< 60 min	8	56	7	47
< 75 min	12	58	8	48
< 90 min	12	60	8	49
Total	12	62	8	50

Avalli a publié en 2012 [17], une étude rétrospective incluant 42 patients ayant un arrêt cardiaque réfractaire (circulation spontanée non-retrouvée après 30 minutes de réanimation cardio-pulmonaire). Le critère de jugement principal était la survie à 28 jours avec atteinte neurologique légère. L'atteinte neurologique était mesurée par le *Glasgow Outcome Scale* (GCO, 1 = mort; 2 = état végétatif persistant; 3 = déficit neurologique sévère comprenant un faible état de conscience, déficit moteur important, aphasie et besoin d'aide permanent; 4 = déficit neurologique léger et 5 = bon état neurologique). La survie des patients avec arrêt intrahospitalier était meilleure que celle des patients avec arrêt extrahospitalier (résultat neurologique favorable de 38% versus 5%,  $p<0,05$ ). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'un délai minimum de 25 min était nécessaire pour qu'une ECMO soit mise en place à l'hôpital, et que pour les patients ayant eu un arrêt cardiaque extrahospitalier, ce délai n'était pas inférieur à 60 min. Le délai médian pour la mise en place d'une ECMO dans le groupe OHCA était de 77 min (Q1-Q3= [69–101]).

Leick a publié en 2013 [18] une étude rétrospective réalisée en Allemagne dont l'objectif était d'identifier les facteurs prédictifs de mortalité chez 28 patients en arrêt cardiaque extrahospitalier ayant bénéficié d'une ECMO mise en place à l'hôpital. Pour les 11 patients ayant survécu, le temps médian avant la mise en place d'une ECMO était de 25,0 min [21,0–30,0], contre 42,5 min [28,0–56,5] pour les patients décédés. Les auteurs recommandent un délai de moins de 30 min pour la mise en place d'une ECMO afin d'améliorer la survie à 30 jours.

Stub a publié en 2015 [19] une étude observationnelle prospective monocentrique réalisée en Australie chez 26 patients en arrêt cardiaque réfractaire (11 en extrahospitalier et 15 en intrahospitalier). Dans cette étude le facteur temps apparaît déterminant pour le succès de l'ECMO (voir tableau 6). Les patients ayant survécu avaient, pour la plupart, bénéficié d'une ECMO dans l'heure.

*Tableau 6 Résultats de l'étude de Stub*

Etude de Stub	Patients vivants (N=14)	Patients décédés (N=12)
Arrêt cardiaque intrahospitalier	9 (64%)	6 (50%)
Arrêt cardiaque extrahospitalier	5 (36%)	6 (50%)
Patients ayant bénéficié d'une ECMO	12 (86%)	12 (100%)
Temps médian entre l'arrêt et la mise en place de l'ECMO	40 [27–57]	78 [48–101]
CPC (1 ou 2)	14 (100%)	-

Les causes de décès des 12 patients étaient : état de mort encéphalique (4 patients), défaillance multiviscérale (3 patients), hémorragie intracrânienne (2 patients), hémorragie (2 patients) (1 saignement intraabdominale dû à une lésion hépatique et 1 saignement intrathoracique dû à une fracture de cote).

### **3.2.2. ECMO pré-hospitalière**

En 2010, dans un article relatif aux indications cardiologiques de l'ECMO, une équipe de la Pitié-Salpêtrière autour du Pr. Leprince [20] estimait que ce type de prise en charge réalisée à l'hôpital a des limites pour l'arrêt extrahospitalier, notamment à cause des délais entre l'arrêt et la mise en place de l'ECMO. Les auteurs estimaient qu'il faudrait peut-être envisager de déplacer l'ECMO jusqu'au patient plutôt que de transférer le patient à l'hôpital sous massage cardiaque.

Dans le cadre d'une mise au point publiée en 2010 [21], le Pr. Pierre Carli estimait que la simplification et la diminution de la taille du matériel d'ECMO a rendu celui-ci utilisable dans les unités mobiles hospitalières des SAMU. Des premiers résultats positifs obtenus pour les arrêts cardiaques réversibles suite à des intoxications par médicaments cardiotropes, ont motivé de nombreuses équipes à adopter cette technique.

En fait, la seule étude disponible avec l'ECMO pré-hospitalier est une étude pilote réalisée à Necker incluant sept patients [22] ayant comme objectif d'analyser la faisabilité et la sécurité de l'utilisation de l'ECMO (appareil Cardiohelp®). Le délai moyen entre la survenue de l'arrêt et la mise en place de l'ECMO était de 79 minutes. La durée moyenne pour mettre en place l'ECMO, une fois l'équipe en place, était de 22 min. Parmi les sept patients, six sont décédés (deux patients en état de mort cérébrale des organes ont pu être prélevés) et un patient a survécu sans séquelles. Les auteurs suggéraient que la pratique de l'ECMO par des non-chirurgiens, avant l'admission à l'hôpital des patients, serait faisable et sûre.

Une étude est envisagée à l'hôpital Necker. Le protocole (version 7 du 15 mars 2015, en annexe) nous a été communiqué par l'investigateur principal, le Dr. Lamhaut. Une version antérieure du protocole a obtenu l'avis favorable du CPP IDF II le 5 janvier 2015. Fin avril 2015, l'étude n'est pas enregistrée dans clinicaltrials.gov. Le promoteur est l'entreprise Maquet, fabricant du Cardiohelp®. L'objectif attendu est une augmentation de la survie des arrêts cardiaques extrahospitaliers réfractaires de bon pronostic neurologique de 5% à 20 %. Il s'agit d'une étude randomisée comparant la stratégie d'utilisation pré-hospitalière (n=105) à la stratégie d'utilisation intra-hospitalière de l'ECMO (n=105), en cas d'arrêt cardiaque extrahospitalier réfractaire. La durée prévue de cette étude est de 3 ans. Le critère principal de jugement est la survie à la sortie de réanimation ou à 6 mois. Parmi les critères secondaires on peut citer le statut neurologique des survivants (évaluée par le *Cerebral Performance Category*) et le nombre de prélèvements d'organes réalisés. Les critères d'inclusion sont : patients entre 18 et 65 ans ayant un arrêt cardiaque réfractaire de cause médicale, en absence d'une comorbidité majeure, avec un massage cardiaque externe commencé dans les 5 premières minutes suivant l'arrêt cardiaque. Le déroulement de l'étude serait le suivant : lors de la prise en charge d'un arrêt cardiaque extrahospitalier avec un *no flow* inférieur à 5 minutes, une équipe mobile d'ECMO est prévue d'être envoyée sur place à la 10<sup>ème</sup> minute. Le patient est inclus et randomisé entre 20 et 30 minutes après la survenue de l'arrêt cardiaque. Il s'agit donc de comparer une stratégie de type « *stay and play* » à 2 équipes (1 équipe pour le diagnostic, 1 équipe pour la mise en place de l'ECMO) à une stratégie de type « *scoop and run* »

### **3.2.3. En résumé**

Les études disponibles montrent qu'il serait possible d'accroître la survie avec état neurologique favorable chez les patients présentant un arrêt cardiaque réfractaire, si le temps de mise en

place d'une ECMO était inférieur à 1h. Certaines études vont jusqu'à évoquer un délai inférieur à 30 min. Les études japonaises montrent que le taux de survie avec bon état neurologique pourrait être multiplié par 3. La faisabilité de la mise en place d'une ECMO en milieu extrahospitalier a été étudiée par une équipe du SAMU de Paris. Une étude envisagée par le Dr. Lamhaut a comme objectif de démontrer l'intérêt clinique de la mise en place d'une ECMO en milieu extrahospitalier à Paris. Les données de la littérature internationale concordent avec l'objectif attendu de cette étude, à savoir une augmentation de la survie des arrêts cardiaques extrahospitaliers réfractaires de bon pronostic neurologique de 5% à 20 %.

#### **4. Aspects médico-économiques**

Le coût d'une console Cardiohelp® serait d'environ 75°000 € (source AGEPS). Ces coûts sont nettement supérieurs aux coûts d'une ECMO classique (console ECMO entre 25°000 et 50°000€). De même, le kit consommable HLS set advanced 7.0 se situe entre 3°694 et 4°200€, tandis que le coût de consommable d'une ECMO standard est d'environ 3°000€.

Dans son étude de coûts [23], l'UMAC de Martinique a rapporté un coût moyen de prise en charge sous assistance circulatoire de 4°816 € pour les patients en Martinique, 17°936 € en provenance de Guadeloupe et 37°786 € pour les malades venant de Guyane, pour un coût de matériel ECMO compris entre 3°000 et 6°000€.

Aucune étude médico-économique n'est disponible à ce jour sur l'utilisation de l'ECMO pré-hospitalier. Dans le cadre de l'étude envisagée par l'équipe de Necker, le recueil de données économiques pourrait être réalisé afin de déterminer en même temps l'impact médical et médico-économique de cette nouvelle modalité de prise en charge, par rapport à l'alternative existante.

Il est à noter que dans le cadre de l'alternative hospitalière de type *scoop and run*, des appareils ECMO classiques moins coûteux que Cardiohelp® pourraient être utilisés.

#### **5. Acceptabilité sociale**

Dans le cadre de ce dossier, les aspects éthiques et organisationnels ont une importance majeure. Toute réanimation cardio-pulmonaire peut avoir des bénéfices pour le patient (amélioration de la survie et du pronostic neurologique) et une répercussion en termes de santé publique (permettre le prélèvement des organes en vue de transplantations).

##### **5.1. Aspects éthiques**

Cette pratique soulève d'importantes questions éthiques car la décision de poser une ECMO en cas d'arrêt cardiaque réfractaire nécessite de prendre en considération l'intention aussi bien

que les conséquences de l'acte. Il soulève la question difficile de la poursuite de la réanimation pour le bénéfice du patient ou, en cas d'échec, pour le prélèvement de ses organes.

La décision d'arrêter une réanimation inefficace ne peut être prise que par un médecin. Elle doit tenir compte du délai écoulé entre l'arrêt cardiaque et les premiers gestes de réanimation par les témoins, la durée de la réanimation spécialisée, et vérifier que tous les moyens disponibles ont été utilisés. Il est accepté qu'une asystolie persistante depuis plus de 20 minutes, réfractaire à une réanimation bien conduite et en l'absence de cause curable, justifie l'arrêt de la réanimation.

En lien avec ce point, la législation française (décret n° 2007-705 du 4 mai 2007) autorise désormais toute personne, même non médecin, à utiliser un défibrillateur automatisé externe (DAE) pour une victime d'un arrêt cardiaque.

Concernant le prélèvement d'organes, la classification de Maastricht établit quatre types de donneurs potentiels à cœur non battant :

- Type 1 : personne en arrêt cardiaque sans possibilité de premiers secours
- Type 2 : personne en arrêt cardiaque avec premier recours inefficace
- Type 3 : personne en arrêt cardiaque après décision d'arrêt des traitements
- Type 4 : personne en mort encéphalique faisant un arrêt cardiaque

L'agence de biomédecine considère également deux situations distinctes :

- Donneurs décédés en mort encéphalique (DDME)
- Donneurs décédés après arrêt cardiaque (DDAC).

En France, 90% des prélèvements d'organes sont réalisés sur des DDME. En 2005, les prélèvements sur DDAC Maastricht I et II ont été autorisés. La loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie [24] rend également possible le prélèvement d'organe dans le cadre de la catégorie III de Maastricht. Cependant, l'extension du programme de don d'organes après arrêt circulatoire aux donneurs de la catégorie III de Maastricht n'a été rendu effective qu'à la suite d'une réflexion éthique ayant mené à la rédaction de recommandations, en octobre 2014, mentionnant les conditions précises dans lesquelles ce don doit être effectué [25].

Le rapport du philosophe Éric Fournier pour l'agence de biomédecine a servi de support à cette réflexion [26]. Plusieurs éléments sont rappelés, comme le principe de la déconnexion de la décision d'arrêt des thérapeutiques, de celle du prélèvement MIII. Selon ce principe de déconnexion, une ECMO n'est posée que pour le bénéfice du patient en arrêt cardiaque. En cas d'échec, la décision d'arrêt des thérapeutiques est prise. C'est à partir de ce moment-là qu'il est possible d'envisager un prélèvement d'organe. A la lumière de cette réflexion, il pourrait être pertinent de s'interroger sur les difficultés de garantir le principe de déconnexion dans des conditions d'exercice en pratique réelle.

La place de l'évaluation neurologique est importante dans la décision d'arrêt des thérapeutiques. L'ECMO peut être poursuivie jusqu'à évaluation neurologique (*Bridge to Neurologic Assessment*).

A ce stade de la réflexion, poser une ECMO en pré-hospitalier ne peut être réalisé que dans le but de soigner l'individu en arrêt cardiaque et non dans un but de prélèvement d'organes. Dans le cas contraire, cette décision, en plus de poser des questions éthiques, pourrait être mal comprise par la population et condamner cette innovation pouvant par ailleurs être utile en dehors de tout contexte de don d'organe.

## **5.2. Aspects organisationnels**

Le point de vue organisationnel est essentiel car il s'agit d'une nouveauté dont il faut déceler les conséquences médicales. La question est de savoir où faudrait-il implanter les ECMO à ce type de patients : en pré-hospitalier, c'est-à-dire sur place par les équipes des SAMU (voir figure 3), ou à l'hôpital, une fois le patient ramené le plus rapidement possible par les différents moyens existants.

Dans chacune de ces situations, des avantages et des inconvénients existent ce qui rend nécessaire une réflexion organisationnelle autant que médicale. Aucune donnée ne permet actuellement de mettre en avant une stratégie. Par ailleurs, il faut distinguer la mise en place d'une ECMO en pré-hospitalier comme décrite ici, de la situation d'un transport inter-hospitalier après la mise en place à l'hôpital, telle que pratiquée par les UMAC (par exemple celle de la Pitié Salpêtrière) ou en Suisse [27].

Le recours à l'ECMO en pré-hospitalier, permet là encore d'envisager 2 stratégies. Une première stratégie est celle où l'équipe du SAMU prenant en charge le patient met en place elle-même l'ECMO (stratégie à 1 équipe). La seconde stratégie est celle où l'équipe du SAMU prenant en charge le patient fait appel à une 2<sup>ème</sup> équipe afin de mettre en place l'ECMO (stratégie à 2 équipes). La première stratégie a l'avantage d'être précoce et de permettre d'espérer un meilleur pronostic (pour la survie et l'état neurologique). Elle a pour principaux inconvénients de nécessiter une ECMO pour toutes les équipes SAMU intervenant en première intention, et une personne compétente et aguerrie à la pose d'ECMO lors de chaque intervention. La deuxième stratégie permet d'éviter cette difficulté de formation spécialisée des équipes, mais allonge le temps de prise en charge. Si ce temps est trop important, une stratégie de type *scoop and run* pourrait être supérieure afin que la 1<sup>re</sup> équipe amène directement le patient à l'hôpital. Actuellement, aucune étude ne nous permet de comparer toutes ces stratégies.



Figure 3 ECMO extrahospitalier, expérience du SAMU de Paris (Photographies du Dr Lionel Lamhaut)

### 5.3. Formation des urgentistes

La formation des équipes est essentielle. Actuellement l'ECMO en milieu hospitalier est posée et réalisée le plus souvent par des chirurgiens ou des anesthésistes - réanimateurs, alors que les équipes des SAMU incluent majoritairement des urgentistes, dont l'essentiel provient de la médecine générale non spécifiquement formés à cette pratique. Une formation approfondie à l'implantation de l'ECMO veino-artérielle est d'autant plus nécessaire que les conditions dans lesquelles cela se fera sont très éloignées du cadre plus favorable et sécurisé de l'hôpital. Une formation insuffisante à l'utilisation de l'ECMO risquerait de condamner cette innovation organisationnelle et ses bénéfices potentiels pour les patients.

### 5.4. En résumé

La mise en place précoce d'une ECMO pour les patients en arrêt cardiaque réfractaire nécessite une politique d'organisation et d'intégration des équipes d'interventions mobiles et

hospitalières. La meilleure stratégie doit combiner à la fois la sécurité pour la mise en place de l'ECMO chez le patient et la rapidité de cette mise en place. Selon le principe de déconnexion entre la décision d'arrêt des thérapeutiques et celle de prélèvement MIII, une ECMO n'est posée que pour le bénéfice du patient en arrêt cardiaque. En cas d'échec, la décision d'arrêt des thérapeutiques est prise. C'est à partir de ce moment-là qu'il est possible d'envisager un prélèvement d'organe. A la lumière de cette réflexion, il pourrait être pertinent de s'interroger sur les difficultés de garantir le principe de déconnexion dans des conditions d'exercice en pratique réelle.

## 6. Discussion

Du point de vue technique, une telle activité nécessiterait l'utilisation d'un appareil d'ECMO portable, de moyens de transport rapides, la formation des équipes du SAMU à ce nouveau geste et surtout la disponibilité permanente d'un médecin formé à la technique. Aujourd'hui, de par sa forme compacte et son poids réduit, l'appareil le plus adapté à ce type d'utilisation est Cardiohelp® de l'entreprise Maquet. La faisabilité de cet abord par un urgentiste non chirurgien a été étudiée par une équipe utilisant l'ECMO à l'AP-HP.

Du point de vue médical, l'utilisation de l'ECMO pré-hospitalière pour l'arrêt cardiaque offre des pistes d'évolution pour augmenter la survie avec un bon état neurologique, bien qu'aucune étude comparative randomisée n'ait examiné l'efficacité de la prise en charge de type « *stay and play* » par rapport à la stratégie de type « *scoop and run* ». L'étude prospective comparative envisagée par l'équipe de Necker pourrait fournir des arguments médicaux manquants en termes de preuve médicale et favoriser ainsi la diffusion de la pratique de l'ECMO pré-hospitalier. Il convient que cette étude explique également comment la perfusion du membre canulé sera assuré afin d'éviter les conséquences ischémiques, parfois dramatiques pour les survivants. De même, il convient que l'étude appréhende le risque septique qui semble plus important lors d'une réalisation à « ciel ouvert », que dans un environnement hospitalier.

Du point de vue médico-économique, aucune étude n'a été réalisée jusqu'à présent, ce qui est normal compte tenu du caractère novateur de cette méthode. Il serait utile que des données économiques soient recueillies à l'occasion de l'étude réalisée par l'équipe de Necker. Ces données économiques pourraient apporter des éléments utiles aux décisions ultérieures qui pourront être prises tant du point de vue de l'AP-HP que du point de vue national.

Cette approche, plus encore que la réanimation cardio-pulmonaire classique, soulève d'importantes questions éthiques. Faut-il ou pas mettre en place une ECMO ? Quand et pour quel type de patient ? Quel bénéfice escompter ? Quel impact une telle activité pourrait-elle avoir sur la législation en vigueur ? Certains aspects organisationnels et éthiques dépassent les compétences juridiques de l'AP-HP et nécessitent probablement un recours à des organismes nationaux.

Du point de vue organisationnel, la difficulté d'utilisation de l'ECMO en pré-hospitalier provient de la nature même de l'environnement que les personnels médicaux du SAMU rencontrent (environnement non assuré en termes d'hygiène ou des conditions pour la pose de l'ECMO, délais de prise en charge, nécessité d'une formation spécifique pour l'utilisation de l'ECMO). Ces éléments vont conditionner l'efficacité en pratique réelle de cette technique, le niveau de la preuve médicale est donc intimement lié au contexte d'intervention et du champ d'action du SAMU.

Cette technique soulève de très importantes questions pour le fonctionnement du système de soins français dans son ensemble et devrait faire l'objet d'une réflexion globale, au niveau national.

## **7. Recommandations du CEDIT**

- Les quelques cas publiés plaident pour la faisabilité de l'ECMO veino-artérielle réalisée en pré-hospitalier, mais le niveau de preuve est faible et cette faisabilité reste à confirmer. Il n'y a pas actuellement d'élément probant d'efficacité et de sécurité cliniques.
- Les quelques éléments de présomption pourraient justifier une étude clinique comparant la prise en charge hospitalière et pré-hospitalière. L'étude doit montrer l'intérêt clinique de l'ECMO extrahospitalier et fournir des arguments médicaux manquants en termes de preuve médicale (ex : appréhender le risque septique et les conséquences ischémiques sur le membre canulé).
- Compte tenu des incertitudes médicales, médico-économiques et organisationnelles, le CEDIT recommande que toute utilisation de l'ECMO veino-artérielle pré-hospitalière à l'AP-HP soit faite uniquement dans le cadre d'une étude clinique faisant appel à une coopération inter-équipes.
- Le CEDIT souhaite réévaluer l'utilisation pré-hospitalière de l'ECMO à la lumière des résultats de cette étude.
- L'importance du sujet pourrait justifier une évaluation nationale.

## **Bibliographie**

---

- 1 Avis du CEDIT : <http://cedit.aphp.fr/hospital-based-hta-levaluation-de-technologies-de-sante-a-lhopital/point-sur-le-dispositif-cardiohelp-appareil-ecmo-portatif/>
- 2 Benassi, F. Vezzani, A. et al.. (2014), Ultrasound Guided Femoral Cannulation and Percutaneous Perfusion of the Distal Limb for VA ECMO. *Journal of Cardiac Surgery*, 29: 427–429
- 3 Fabio Sangalli, Antonio Pesenti Nicolo Patroniti *Ecmo-Extracorporeal Life Support in Adults*. Springer 2014. DOI 10.1007/978-88-470-5427-1
- 4 EDECMO 17 – The Reanimateur: Lionel Lamhaut on Pre-Hospital ECPR. url : <http://edecmo.org/edecmo-17-reanimateur-lionel-lamhaut-pre-hospital-ecpr/>)
- 5 French Ministry of Health. Guidelines for indications for the use of extracorporeal life support in refractory cardiac arrest. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Feb;28(2):182-90
- 6 European Resuscitation Council. Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1 to 10. *Resuscitation*. 2010 Oct;81(10):1219-1451
- 7.. Reynolds JC, Frisch A et al. Duration of resuscitation efforts and functional outcome after out-of-hospital cardiac arrest: when should we change to novel therapies? *Circulation*. 2013 Dec 3;128(23):2488-94
- 8 Références (cf. 7,8,9,10,11 du protocole de Necker)
- 9 L. Wik, J.A. Olsen, D. Persse, et al. Manual vs. integrated automatic load-distributing band CPR with equal survival after out of hospital cardiac arrest. The randomized CIRC trial *Resuscitation*, 85 (2014), pp. 741–748
- 10 Leick J, Liebetau C et al. Door-to-implantation time of extracorporeal life support systems predicts mortality in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Res Cardiol*. 2013 Sep;102(9):661-9
- 11 Le Guen M. et al. Extracorporeal life support following out-of –hospital refractory cardiac arrest. *Critica Care* 2011, 15:R29
- 12 Fagnoul D et al. Extracorporeal life support associated with hypothermia and normoxemia in refractory cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013 Nov;84(11):1519-24
- 13 Fagnoul D, Combes A, De Backer D. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Jun;20(3):259-65
- 14 Sakamoto T et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study *Resuscitation*. 2014 Jun;85(6):762-8
- 15 Maekawa K et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin: a propensity-matched study and predictor analysis. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):1186-96
- 16 Wang CH et al. “Improved outcome of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest - A comparison with that for extracorporeal rescue for in-hospital cardiac arrest” *Resuscitation*. 2014 Jun 30

- 
- 17 Avalli L et al. Favourable survival of in-hospital compared to out-of-hospital refractory cardiac arrest patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: an Italian tertiary care centre experience. *Resuscitation*. 2012 May;83(5):579-83
- 18 J. Leick, C. Liebetrau, S. Szardien, et al. Door-to-implantation time of extracorporeal life support systems predicts mortality in patients with out-of-hospital cardiac arrest *Clin Res Cardiol* (2013) May 9
- 19 D. Stub, S. Bernard, V. Pellegrino, et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER Trial) *Resuscitation*, 86 (2015), pp. 88–94
- 20 Leprince P, Pavie A, Gandjbakhch I Indications cardiologiques de l'ECMO. E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2010, 9 (3) 07-09
- 21 Carli P Arrêt cardiaque extrahospitalier et l'ECMO : mise au point. E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2010 9 (3) 10-13
- 22 Lamhaut L et al. Safety and feasibility of prehospital extra corporeal life support implementation by non-surgeons for out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013 Nov;84(11):1525-9
- 23 Roger D, Dudouit J-M, Résière D, Mehdaoui H, Courcier D, Villain L, et al. Transfert interhospitalier sous assistance circulatoire extracorporelle (ECMO) : l'expérience martiniquaise. *Ann Fr Anesth Réanimation*. mai 2013;32(5):307-314.
- 24 LOI n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. *JORF* n°95 du 23 avril 2005 page 7089. NOR: SANX0407815L
- 25 Conditions à respecter pour réaliser des prélèvements d'organes sur des donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht dans un établissement de santé. Direction générale médicale et scientifique de l'Agence de biomédecine. Dr Corinne Antoine et Dr François Mourey
- 26 Penser les arrêts de traitement Maastricht III à propos des greffes. Analyse et réflexion éthique après la loi du 22 avril 2005. Éric Fourneret pour l'agence de biomédecine
- 27 Moret M, Banfi C, Sartorius D, Fumeaux T, Leeman-Refondini C, Sologashvili T, Reuse J, Nowicki B, Mamode-Premjee J, Tassaux D, Bendjelid K, Giraud R. Extracorporeal membrane oxygenation «mobile» *Rev Med Suisse*. 2014 Dec 10;10(454):2368-70, 2372-4.)

---

## Annexe

### Protocole de recherche clinique de l'étude Necker

**A comparative study between a pre-hospital and an in-hospital circulatory support strategy (ECMO) in refractory cardiac arrest.**

**Coordinating investigator:**

Doctor      First Name: Lionel      Surname: Lamhaut  
Address: CHU Necker SAMU de Paris 149 Rue de Sèvres 75015 Paris  
Tel.: 01 44 49 23 23  
E-mail address: lionel@lamhaut.fr

**Research Managers:**

Professor      First name: Pierre      Surname: Carli  
Address: CHU Necker SAMU de Paris 149 Rue de Sèvres 75015 Paris  
Tel.: 01 44 49 23 23  
E-mail address: [pcarli.samu@orange.fr](mailto:pcarli.samu@orange.fr)  
Professor      First name: Christian      Surname: Spaulding  
Address: CHU HEGP  
E-mail address: christian.spaulding@egp.aphp.fr

**Methodologist:**

Professor      First name:      Surname:

**Sponsor: Maquet**

---

**List of investigator sites**

<b>Principal site investigator (name, title, post)</b>	<b>Department</b>	<b>Hospital Address</b>
Dr Jouan	Cardiac surgery	C.H.U. Pompidou 20 rue Leblanc 75015 Paris
Prof Spaulding	Cardiology	C.H.U. Pompidou 20 rue Leblanc 75015 Paris
Dr Lamhaut	SAMU	C.H.U. Necker 149 rue de Sèvres 75015 Paris
Dr Jouffroy	ICU	C.H.U. Necker 149 rue de Sèvres 75015 Paris
Dr Schober	ICU	Vienna
Dr Gareth Davies	EMS	London
Dr Abu-Habsa	ICU	
Dr Ervigio Corral Torres	EMS	Madrid
Dr Bon	Paris Fire Brigade	Paris 1 Place Jules Renard 75017 Paris
Dr Kollen	ICU	CH Perpignan

---

# 1 PROTOCOL SUMMARY

**Title:** A comparative study between a pre-hospital and an in-hospital circulatory support strategy (ECMO) in refractory cardiac arrest.

## **Introduction and hypothesis:**

Cardiac arrest (CA) or sudden death affects approximately 40,000 people in France. It is still a major cause of death in a young population. Management of CA is defined by international recommendations, detailed by learned societies in each country. It includes several links that are interconnected for its optimisation. This "survival chain" associates: early alert, early external cardiac massage, early defibrillation, early specialised intensive care and specific hospital management. Despite all these improvements, no progress, or little has been made in the survival of CA victims over the past few years in industrialised countries, and the survival rate in France is 3% to 5%.

Refractory cardiac arrest is defined as failure, after 30 minutes of specialised resuscitation. It used to be the standard to admit that there was no hope of spontaneous cardiac activity and satisfactory neurological recovery after this period, except in cases of CA with neuroprotection (intoxication, hypothermia).

External circulatory support such as "extracorporeal membrane oxygenation" (ECMO) makes it possible to replace the circulatory activity of the myocardium and the respiratory activity of the lungs. The indications that are currently recognized in adults are:

- haemodynamic failure due to medical causes or after heart surgery
- respiratory failure (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS) due to medical causes (infection, etc...) or post-surgery.

This technology was developed over the past 10 years, possibly as a result of several factors. The first is technological with miniaturisation and simplification of ECMOs. This simplification is associated with an increase in the safety of use resulting from multi-setting monitoring built into ECMOs.

The second factor is the extension of indications beyond cardiac surgery. In fact, medical intensive care teams are now accustomed to ECMO management without the intervention of cardiovascular surgeons. Specific training enables non-surgeon physicians to use this technique either in a hospital setting with a cardiac surgery centre, or a network between a hospital without cardiac surgery and a tertiary care centre.

In in-hospital cardiac arrest (CA) some teams use ECMO with an improvement in the survival rate of 20% in comparison to standard resuscitation. This use demonstrates the possibility of neurological recovery independent of the recovery of spontaneous cardiac activity which can be differed.

These results encouraged the use of ECMOs in cases of out-of-hospital refractory cardiac arrests. Patients who are victims of CA are resuscitated for 30 minutes on the spot where the CA occurs. They are then transferred to a specialised centre. The significant improvement in survival noted in in-hospital CAs was not observed in the French series of studies concerning out-of-hospital CAs. This survival is currently estimated at 4%. This difference can be partly

---

explained by the difference in time between the beginning of cardiac massage and the implementation of circulatory support by ECMO ("low flow" period). This time period is directly correlated to survival. The French studies find an average period of approximately 120 minutes of low flow which corresponds to approximately 5% survival. This time period can be explained by the time required for the following:

- 30 minutes of specialised resuscitation
- placement on a stretcher
- transport to hospital
- ECMO implementation.

Since 2011 a strategy has been developed to shorten these time periods with the installation of the circulatory support system at the place where the cardiac arrest occurs. This strategy has proven its feasibility.

To demonstrate the superiority of this strategy in terms of survival, we would like to conduct a randomised comparative study of two strategies: 1) installation of an ECMO between the 20<sup>th</sup> minute to the 30 minute of CA, directly at the site of the CA, by emergency physicians and/or specifically trained resuscitators 2) On-site resuscitation optimised with secondary transfer to the hospital for the implementation of support. The purpose is to increase by 5% to 20% the survival of victims of out-of-hospital refractory cardiac arrests with a good neurological prognosis.

**Main objective:**

The hypothesis is that pre-hospital ECMO will result in survival for 20% of the patients, considering that the percentage of survival with in-hospital ECMO is less than 5%.

**Main judgement criterion:**

Survival with good neurological outcome (CPC 1 or 2) on discharge from intensive care or at 6 months

**Secondary judgement criteria:**

Success rate of the implementation of ECMO

ECMO implementation time

Immediate complications: haemorrhage, infection

Number of organ harvesting

The quality of survivors' neurological status according to the CPC neurological classification at D 28, 2 months and 1 year

Predictive indicators of the prognosis during cardiac arrest via cerebral and biological monitoring

**Inclusion criteria:**

Eligible patients have the following combination of criteria:

- Adults over 18 years of age and under 65 years of age
- **And** Refractory cardiac arrest (defined by the failure of professionals to resuscitate at the 20<sup>th</sup> minute of cardiac arrest with a minimum of 3 AED or equivalent analyse)

- 
- **And** Beginning of external cardiac massage within the first 5 minutes after cardiac arrest (no flow < 5 min.) **with** shockable rhythm ***or*** the presence of signs of life during resuscitation (any rhythm): spontaneous movement, absence of mydriasis and/or pupillary response, respiration
  - **And** Medical cause of the cardiac arrest
  - **And** ETCO<sub>2</sub> above 10 mm Hg at the time of inclusion
  - **And** Absence of major co-morbidity.
  - **And** ECMO team available

**Non-inclusion criteria:**

- Children under 18 years of age
- Adults over 65 years of age
- Period of more than 5 minutes without cardiac massage after collapsing
- Known co-morbidity that compromises the prognosis for short or medium-term survival
- Cardiac arrest during transportation times

**Methodology, type of study:** This is a prospective randomised study of current care

**Sample size (SS, power, risk):** A total number of 105 patients in each group will make it possible to demonstrate at the alpha risk of 5% and a power of  $1-\beta=90\%$ , a significant difference in favour of early pre-hospital ECMO compared to the current practice with in-hospital ECMO.

**Study procedure:**

Baseline visit: patient inclusion

When a victim of cardiac arrest with strict "no flow" for less than 5 minutes is taken under care in an out-of hospital setting, a mobile ECMO team is rushed to the spot at the 10<sup>th</sup> minute of cardiac arrest. The 2 physicians in this team verify the inclusion criteria. The patient is included when all the eligibility criteria are between the 20<sup>h</sup> minute and the 30 minutes of cardiac arrest. Treatment starts immediately after randomisation. The success rate and ECMO implementation time are noted and compared. The family is informed.

3rd visit: End of study visit on discharge from intensive care or at 6 months: This visit should evaluate the patient outcome. The CPC score and the number of transfusions and infections during hospitalisation are evaluated.

**Duration of the study: 3 years**

**Participation period for one patient: 1 Year**

**Number of investigator sites: ?**

**Expected results:** An increase by 5% to 20% survival of victims of out-of-hospital refractory cardiac arrest, with a good neurological prognosis.

---

## 2 STATUS OF THE QUESTION

### 2.1 Circumstances surrounding the problem:

#### *2.1.1 The limits of conventional resuscitation in cardiac arrests.*

Sudden adult death, unexpected cardiac arrest (CA) most often related to cardiovascular causes, affects more than 40,000 people in France every year.

The prognosis of out-of-hospital sudden death is particularly sombre. Only 5 to 20% of the patients survive without neurological sequela. This prognosis can be partially improved by an efficient organisation of management that implements the concept of the "survival chain". An early alert by witnesses of the CA, carrying out the first interventions, cardiopulmonary resuscitation (CPR), defibrillation by the public or persons qualified in first-aid, followed by specialised resuscitation by a medical team (such as the ambulance service) increase the amount of survivors. The reduction in the time that passes before the first interventions (called the no-flow period) and the duration of resuscitation before return of spontaneous circulation (ROSC) called low-flow, are considered to be the primary predictive factors of survival in CA. (1)

Just recently, better knowledge of post-cardiac arrest syndrome (2) also contributed to an improvement in the prognosis and the quality of survival. The introduction of early angioplasty (3) (4) and the generalisation of therapeutic hypothermia (5) (6) now complete management for which coding is steadily improving through international and national recommendations that are updated every 5 years<sup>1</sup> (1). However, in order to show what it is capable of, this conventional management of CA requires spontaneous cardiac activity to be re-established as quickly as possible. Therefore, a return of spontaneous circulation (ROSC) must be obtained in the field in out-of-hospital sudden deaths.

Classically, in the absence of ROSC after 30 minutes of correctly administered resuscitation, the CA is considered to be refractory (7) (8) (9) and the treatment options are limited<sup>8</sup> (10). Just recently, it was shown that the chances of survival are non-existent after 16 minutes of resuscitation.(11) In most cases, resuscitation is discontinued and the patient is declared dead on the spot. The regulatory inclusion of a physician on ambulance service teams relieves the difficulty of this decision. It is often simple to make and is medically indisputable when it is obvious that the prognostic factors are very unfavourable (notably, an extended no-flow period) and/or the conditions (advanced age, severe chronic disease, etc...) are not compatible with prolonged resuscitation. This decision is much more difficult when the prognostic factors are

---

favourable and prolonged resuscitation efficiently provides spontaneous circulation (signs of the patient awaking during CPR). Under these circumstances, in France and several other European countries, the decision can be made to continue ECM and transport the refractory CA victim. It was made possible by the development of mechanical external cardiac massage devices such as Autopulse ®(12) and Lucas® (13)(14) which enable prolonged ECM during transport by the emergency service. However, this continuation of resuscitation can only be considered if it enables another subsequent treatment for the patient. Two options are possible. The patient can be declared dead and become a potential organ donor in the framework of an organ harvesting procedure in a patient after "cardiac death". This harvesting, which is highly organised according to regulations, can only be done in certain hospitals authorised by the French Biomedicine Agency.

Or, resuscitation can be prolonged by the use of extracorporeal circulatory support.

### ***2.1.2. The progress of extracorporeal circulatory support and cardiac arrest***

Circulatory support is a technique that has been in common use for many years now perioperatively in cardiac surgery. One of its simplest forms, ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) is being used more and more often outside of this field, notably in paediatrics and in the care of ARDS or refractory shock in adults. This technique has notably been widely introduced in general intensive care in the treatment of H1N1 malignant influenzas that affect young subjects (15). In parallel with this extension of the indications for ECMO, the technical development of equipment was a major factor. ECMO devices, which are particularly easy to use, miniaturised and energy autonomous, are available. They make it possible to use ECMO during inter-hospital transport by ambulance or helicopter. In France, several teaching hospitals have therefore developed mobile teams called UMAC (mobile circulatory support unit) that enable the implementation of ECMO in intensive care units where there was none, and the transport of patients on circulatory and respiratory support to a reference centre. (16)

### ***2.1.3. The implementation of ECMO in CA***

It quickly became evident that the possibility of having artificial circulatory activity that enables efficient perfusion by oxygenated blood was important for CA victims whose heart had stopped beating. The first research, conducted primarily during refractory CAs that occurred in

---

the hospital setting, demonstrated the unexpected possibility for survival in patients who, without this option would be dead, and for whom resuscitation would have been stopped. In 2003 in Taiwan, Chen et al. noted a survival rate of almost 30% in a series of CAs that occurred in the hospital setting (17) (18). In Caen, France, the same phenomenon was noted: the survival of 8 out of 40 patients who benefited from ECMO following refractory CA (19). This technique proved to be highly adapted when the cause of the CA was potentially reversible. Mégarbane et al. noted the survival of 3 out of 12 victims of CA following acute intoxication with cardiotoxic drugs (20).

In international recommendations, circulatory support is still only recommended in paediatrics. However, these indisputable successes in adults led to an attempt to rationalise the use of therapeutic ECMO in France (21). The indications considered as possible include the existence of hypothermia, intoxication, signs of life during CPR, and CPR (low-flow) of less than 100 minutes.

The development of ECMO programmes for the treatment of refractory CA demonstrated a difference in prognosis between in-hospital and out-of-hospital CAs. In-hospital CAs quickly benefit from the implementation of ECMO. Out-of-hospital CA victims have late access to this possibility of resuscitation. In fact they require resuscitation of at least 30 minutes in the field to be considered as refractory, followed by transport under mechanical ECM until arrival at a centre with ECMO. Le Guen et al. noted that in a series of patients who were victims of sudden death in Paris in out-of-hospital settings, only 2 out of 51 patients survived in good neurological condition (22). Most of these patients had extended low-flow periods before the implementation of ECMO. A negative correlation between the duration of resuscitation before ECMO and survival explains this poor prognostic result. In addition, resuscitation prolonged by mechanical ECM is burdened by its own morbidity as Agostinucci et al. emphasized (23). This negative influence before access to ECMO is also noted by Chen et al. (24) in the hospital setting. The prognosis rapidly decreases when resuscitation is prolonged: more than 40% survival if resuscitation lasts less than 30 minutes; 17% when it surpasses 60 minutes. This difference in survival between in-hospital and out-of-hospital CA is also noted in another series of French studies (Gay, AFAR abstract). The prognosis for out-of-hospital CA is even worse when it is accompanied by prolonged CPR. Morbidity is also higher among these patients. Cadarelli et al. included all the research and case histories published up until 2008 in a meta-analysis and demonstrated the harmful effect of prolonged CPR (25). In this analysis, the speed at which ECMO is implemented appears to be a prognostic factor similar to patients' age and the total duration of circulatory support. Therefore, ECMO that is started after more than 30

---

minutes of CPR results in a decrease in survival. Kilbaugh et al. (26) emphasize that it is actually the time factor that makes the difference between in-hospital and out-of-hospital CAs. In their pre-hospital emergency system, very rapid transport of patients during CPR to start ECMO upon arrival in the emergency service is possible. With this strategy, they demonstrate that the difference in prognosis between in-hospital and out-of-hospital CAs is eliminated when the time for implementation of ECMO is comparable. As a result, ECMO is used earlier and earlier in hospitals in Japan with results currently being published that appear to be very positive for survival.

#### ***2.1.4 The concepts of pre-hospital ECMO***

The analysis of the international literature shows that ECMO might be a management method that improves the survival of CA victims.

However, in the context of out-of-hospital sudden death in a medicalised emergency system and in the framework of French regulations, there are two limiting factors:

- the obligation for resuscitation for 30 minutes before categorically announcing that the CA is refractory and whether or not to choose another treatment option.
- the possibility to have access to ECMO within the closest time period to the 30 minutes of CPR, which appears to be an important threshold in determining the prognosis.

Pre-hospital ECMO, which is the basis of the research concept being proposed, includes arteriovenous cannulation and the implementation of the extracorporeal system (pump, oxygenator) in a non-healthcare setting. It is therefore different from the in-hospital transport of patients on ECMO since the preceding steps take place in a hospital. The implementation of ECMO in hospital studies can be rapid, approximately 20 minutes in the Japanese study series and according to our experience (27). ECMO for out-of-hospital refractory CAs was the subject of a few clinical cases, in children (28) and in sports events (29) . Its feasibility by the ambulance service pre-hospital teams was confirmed in our last studies(30)(27).

The improvement in survival with early ECMO, close to a 30-minute period of CPR should also be demonstrated. It is only based on the extrapolation of the results of very fast transport and almost without specialised resuscitation of victims of sudden death close to a hospital with ECMO.

---

Confirmation of this concept is therefore of particular importance and in fact:

- it would provide the prospect of a new treatment possibility for patients whose chances for survival are extremely slim, because prolonged CPR is required to have access to a hospital ECMO. It is an essential step before conducting a multi-centre randomised study to demonstrate the beneficial effect on survival.
- it would make it possible to stress the pertinence of the French teams' approach in this field, notably in comparison to European countries (Germany, Spain, etc...) that already have a medicalised pre-hospital emergency system, or that are currently developing it, like Japan.
- finally, it might also result in a better determination of the place of therapeutic ECMO and as a result, clarify the indications for organ harvesting after "cardiac death" in victims of pre-hospital sudden death.

In brief, the objective of this project is to evaluate the advantage of pre-hospital ECMO in improving patient survival.

#### **Bibliography:**

1. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. Oct. 2010; 81(10):1219-1276.
2. Adrie C. Successful Cardiopulmonary Resuscitation After Cardiac Arrest as a « Sepsis-Like » Syndrome. *Circulation*. 8 Jul. 2002;106(5):562-568.
3. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JFA, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997;336(23):1629-33.
4. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, et al. Immediate Percutaneous Coronary Intervention Is Associated With Better Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Clinical Perspective Insights From the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 6 Jan. 2010;3(3):200-207.
5. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 21 Feb. 2002;346(8):549-556.
6. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):557-63.
7. Carli P. Recommandations formalisées d'experts (coordonnateur : Carli P. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Société de Réanimation de Langue Française,

- 
- Conseil Français de Réanimation Cardiopulmonaire) pour la prise en charge de l'arrêt cardiaque. 2006;
8. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 19 Oct. 2010;122(16 Suppl 2):S345-421.
  9. International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation*. 2005;113:136.
  10. Carli PP. Arrêt cardiaque extrahospitalier et l'ECMO: mise au point. *E-Mém Académie Natl Chir*. 2010;9(3):10-3.
  11. Reynolds JC, Frisch A, Rittenberger JC, Callaway CW. Duration of Resuscitation Efforts and Functional Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: When Should We Change to Novel Therapies? *Circulation* [Internet]. 17 Nov. 2013 [cited 24 Nov. 2013]; Available at: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002408>
  12. Lerner EB, Persse D, Souders CM, Sterz F, Malzer R, Lozano M, et al. Design of the Circulation Improving Resuscitation Care (CIRC) Trial: A new state of the art design for out-of-hospital cardiac arrest research. *Resuscitation*. March 2011;82(3):294-299.
  13. Steen S, Sjöberg T, Olsson P, Young M. Treatment of out-of-hospital cardiac arrest with LUCAS, a new device for automatic mechanical compression and active decompression resuscitation. *Resuscitation*. Oct. 2005; 67(1):25-30.
  14. Rubertsson S, Lindgren E, Smekal D, Östlund O, Silfverstolpe J, Lichtveld RA, et al. Mechanical Chest Compressions and Simultaneous Defibrillation vs Conventional Cardiopulmonary Resuscitation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The LINC Randomized Trial. *JAMA* [Internet]. 17 Nov. 2013 [cited 18 Nov. 2013]; Available at: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.282538>
  15. Combes A. Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) pour les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévères. *ECLS et ECMO* [Internet]. Springer; 2010 [cited 20 Feb. 2014]. p. 161-71. Available at: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-99773-0\\_12](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-99773-0_12)
  16. Chenaitia H, Massa H, Toesca R, Michelet P, Auffray J-P, Gariboldi V. Mobile cardio-respiratory support in prehospital emergency medicine. *Eur J Emerg Med*. April 2011;18(2):99-101.
  17. Chen Y-S, Chao A, Yu H-Y, Ko W-J, Wu I-H, Chen RJ-C, et al. Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):197-203.
  18. Chen Y-S, Yu H-Y, Huang S-C, Lin J-W, Chi N-H, Wang C-H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support can extend the duration of cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. Sept. 2008;36(9):2529-2535.

- 
19. Massetti M, Tasle M, Le Page O, Deredec R, Babatasi G, Buklas D, et al. Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1):178-83.
  20. Mégarbane B, Leprince P, Deye N, Résière D, Guerrier G, Rettab S, et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 7 March 2007;33(5):758-764.
  21. Recommandations sur les indications de l'assistance circulatoire dans le traitement des arrêts cardiaques réfractaires. *Ann Fr Anesth Réanimation.* Feb. 2009;28(2):182-186.
  22. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, Raux M, Leprince P, Riou B, et al. Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Crit Care.* 2011;15(1):R29.
  23. Agostinucci JM, Ruscev M, Galinski M, Gravelo S, Petrovic T, Carmeaux C, et al. Out-of-hospital use of an automated chest compression device: facilitating access to extracorporeal life support or non-heart-beating organ procurement. *Am J Emerg Med [Internet].* 2010 [cited 5 July 2012]; Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675710002998>
  24. Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *The Lancet.* 2008;372(9638):554-61.
  25. Cardarelli MG, Young AJ, Griffith B. Use of extracorporeal membrane oxygenation for adults in cardiac arrest (E-CPR): a meta-analysis of observational studies. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. Dec. 2009; 55(6):581-586.
  26. Kilbaugh TJ, Srinivasan V, Berg RA, Nadkarni VM. Propensity, prophecy, and perplexity: Does in-hospital extracorporeal cardiopulmonary resuscitation really make a difference? *Resuscitation.* July 2010;81(7):786-787.
  27. Lamhaut L, Jouffroy R, Soldan M, Phillippe P, Deluze T, Jaffry M, et al. Safety and feasibility of prehospital extra corporeal life support implementation by non-surgeons for out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Resuscitation.* 1 Jul. 2013;
  28. Arlt M, Philipp A, Voelkel S, Graf BM, Schmid C, Hilker M. Out-of-hospital extracorporeal life support for cardiac arrest—A case report. *Resuscitation.* Sept. 2011;82(9):1243-1245.
  29. Lebreton G, Pozzi M, Luyt C-E, Chastre J, Carli P, Pavie A, et al. Out-of-hospital extra-corporeal life support implantation during refractory cardiac arrest in a half-marathon runner. *Resuscitation.* Sept. 2011;82(9):1239-1242.
  30. Lamhaut L, Jouffroy R, Kalpodjian A, Deluze T, Phillippe P, Vivien B, et al. Successful treatment of refractory cardiac arrest by emergency physicians using pre-hospital ECLS. *Resuscitation.* Aug. 2012; 83(8):e177-e178.

---

## **3 RESEARCH OBJECTIVES**

### **3.1 Main objective**

Demonstration of an increase by 5% to 20% in survival of victims of out-of-hospital refractory cardiac arrest with a good neurological prognosis at 6 months evaluated by the CPC score.

### **3.2 Secondary objectives**

To evaluate the complications of pre-hospital ECMO.

To evaluate the progression of patients admitted to the ICU.

To identify predictive factors of success of pre-hospital ECMO.

## **4 JUDGEMENT CRITERIA**

### **4.1 Main judgement criterion**

Patient survival with good neurological outcome (CPC 1 or 2) on discharge from the ICU or at 6 Months.

### **4.2 Secondary judgement criteria**

- The complications of pre-hospital ECMO are evaluated by indirect criteria. The criteria chosen are:
  - Percentage of success with the implementation of ECMO. ECMO with an output of more than 2 litres per minute is considered to be successful.
  - ECMO implementation time. The time period taken into account is the time period before incision - the initiation of ECMO
  - The percentage of severe complications due to haemorrhage defined by more than 6 transfusions of packed red blood cells in the first 24 hours
  - The percentage of infectious complications defined by the presence of a systemic inflammatory response associated with a presumed or identified infection during hospitalisation in the ICU.
  
- The progression of patients admitted to the ICU is evaluated by monitoring:
  - With neurological assessment by the "Cerebral Performance Category" (CPC) score done on or in D 28, 2 months, and 1 year. (In conformance with the recommendations). This score is defined by:

- 
- Level 1: Conscious and good cerebral performance, might have mild neurological or psychological deficit.
  - Level 2: Conscious and moderate cerebral disability.
  - Level 3: Conscious and severe cerebral disability.
  - Level 4: Coma or vegetative state.
  - Level 5: Brain death or demise
  - For deceased patients, the number of patients progressing towards brain death.
  - To identify predictive factors of success of pre-hospital ECMO.
  - The predictive factors are obtained by clinical and para-clinical data collection (implementation of cerebral monitoring by cerebral tissue saturation, and a pupillometer as well as measurement of venous blood lactates...)

## **5 POPULATION ELIGIBILITY CRITERIA**

### **5.1 Inclusion criteria for ill subjects**

Eligible patients have the following combination of criteria:

- Adults over 18 years of age and under 65 years of age
- And Refractory cardiac arrest (defined by the failure of professionals to resuscitate at the 20<sup>th</sup> minute of cardiac arrest with a minimum of 3 AED or equivalent analyse)
- And Beginning of external cardiac massage within the first 5 minutes after cardiac arrest (no flow < 5 min.) with shockable rhythm ***OR*** the presence of signs of life during resuscitation: spontaneous movement, absence of mydriasis and/or pupillary response, respiration
- And Medical cause of the cardiac arrest
- And ET<sub>CO2</sub> above 10 mm Hg at the time of inclusion
- And Absence of major co-morbidity.
- And ECMO team available

### **Non-inclusion criteria**

The non-inclusion criteria are:

- Children under 18 years of age
- Adults over 65 years of age
- Period of more than 5 minutes without cardiac massage after collapsing
- Co-morbidity that compromises the prognosis for short or medium-term survival
- Cardiac arrest during transportation times

---

## **6 EXPERIMENTAL DESIGN**

This is a multi-centre prospective superiority randomised study. The results are compared to the percentage of success of in-hospital use of ECMO. Due to the type of technology used, it is impossible to implement a blind.

## **7 NUMBER OF SUBJECTS INCLUDED**

The hypothesis is that pre-hospital ECMO will result in success for 20% of the patients, considering that the percentage of survival with in-hospital use of ECMO is less than 5%. A total number of 105 patients per group will make it possible to demonstrate at the alpha risk of 5% and a power of  $1-\beta=90\%$ , a significant difference in favour of early pre-hospital ECMO compared to the current practice with in-hospital ECMO.

## **8 STATISTICAL ANALYSIS**

### **8.1.1 Analysis of the main judgement criterion**

The success rate of pre-hospital ECMO will be compared with the percentage of success of in-hospital ECMO by a Chi-squared test. An intermediary analysis will be done every 20 patients.

### **8.1.2 Analysis of the secondary judgement criteria**

The identification of predictive factors of pre-hospital ECMO success will be done first by a univariate analysis using a chi-squared test (or a Fisher's exact test if the test application conditions are not verified) for the qualitative variables, and with a Student's test (or Wilcoxon if the test application conditions are not verified) for the quantitative variables.

Next, a multivariate analysis by logistic regression will enable the simultaneous study of factors associated with the pre-hospital success of ECMO by adjustment to the different potentially confounding variables. In the multivariate model only variables that are significant in univariate at the threshold  $p=0.20$  will be used. The model variables will be selected by a backward stepwise method and tested by the likelihood ratio test. The association between the success of pre-hospital ECMO and the associated factors will be expressed in odds ratio (OR) and estimated with its confidence interval at 95%.

The tests will be bilateral and a level of significance  $p<0.05$  will be considered as significant.

## **9 RESEARCH OUTLINE AND PROCEDURE**

### **9.1 Recruitment method**

This is a pragmatic study aimed at including all consecutive eligible patients. The investigators will seek the participation of all the victims of out-of-hospital cardiac arrest who are cared for

---

and who present the required criteria (eligibility and non-eligibility). A record of potentially eligible patients will be kept updated in each participating site.

In practice, patients are included and randomised on the spot where the cardiac arrest occurs. The inclusion criteria are verified by the physician responsible for implementing ECMO on the spot.

## **9.2 Feasibility**

**At Necker, 40 patients per year benefit from ECMO for refractory cardiac arrest. The other investigator sites should quickly reach this rate of inclusion. It is reasonable to estimate a research period of 2 years**

## **9.3 Research procedure for each patient**

Baseline visit: Patient recruitment and inclusion phase

When a victim of cardiac arrest with "no flow" for less than 5 minutes is taken under care in an out-of hospital setting, a mobile ECMO team is rushed to the spot at the 10<sup>th</sup> minute. This team verifies the inclusion criteria. The patient is included and randomised when all the eligibility criteria are met as of the 20<sup>th</sup> minute of cardiac arrest. Randomisation is done by drawing of lots from an envelope. In the pre-hospital ECMO group, treatment starts immediately. In the in-hospital ECMO group, medicalised resuscitation is continued and the patient is transferred to the hospital for the implementation of circulatory support. The success rate and ECMO placement time are noted and compared. The family is informed.

3<sup>rd</sup> visit: *End of study visit on discharge from intensive care or in 6 months:*

This visit should enable the evaluation of the patient outcome: survival, brain death or demise. A neurological exam evaluates the CPC score. The numbers of packed red blood cell transfusions in the first 24 hours and cases of sepsis over the course of hospitalisation are noted.

## **9.4 Scheduled participation period for each patient**

The participation period is a maximum of 1 Year.

## **9.5 Scheduled duration of the research**

The recruitment period will last 24 months. The monitoring period up to the end of the study will last for 1 Year for each patient included in the study. The total duration of the study will therefore be 3 Years.

## **9.6 Methods for monitoring excluded patients**

---

All withdrawals from the study should be documented and the investigator should specify the reason.

For patients considered to be lost to follow-up, the case report form should be filled out up to the last visit. The investigator will try his/her utmost to contact the patient, find out the reason for withdrawal from the trial and his/her health status. Patients who withdraw will not be re-included in the study. Their treatment number will not be reused. These patients will nevertheless, be monitored in a service not included in the protocol.

Lost to follow-up: we will consider a maximum of 5% of the patients in the entire cohort to be lost to follow-up.

## **10 DATA MANAGEMENT**

### **10.1 Right to access source data and documents**

#### **10.1.1 Access to data**

In accordance with GCPs:

- the sponsor is responsible for obtaining the permission of all parties involved in the research to guarantee direct access to all locations where the research will be carried out, to the source data, to the source documents and the reports, with the goal of quality control and audit by the sponsor
- the investigators will make available to those in charge of monitoring, quality control and audit relating to the research the documents and personal data strictly necessary for these controls, in accordance with the legislative and regulatory provisions in force.

#### **10.1.2 Source documents**

Source documents are defined as any original document or object that can prove the existence or accuracy of a piece of information or a fact recorded during the research. These documents will be kept for 15 years by the investigator or by the hospital in the case of a hospital medical file.

#### **10.1.3 Data confidentiality**

Those responsible for research quality control will take all necessary precautions to ensure the confidentiality of information about the research, the research subjects and in particular the identity of the subjects and the results obtained.

These individuals, as well as the investigators themselves, are subject to professional secrecy (in accordance with the conditions set out in Articles 226-13 and 226-14 of the Penal Code).

During or after the research, the data collected about the research subjects and sent to the sponsor by the investigators (or any other specialised parties) will be made non-identifying.

Under no circumstances should the names and addresses of the subjects involved be shown.

---

The sponsor will ensure that each research subject has given permission in writing for access to personal information about him or her which is strictly necessary for the quality control of the research.

## **10.2 Data processing and storage of documents and data**

### **10.2.1 Identification of the manager and the location(s) for data processing**

The data management and the statistical analysis will be done by INSERM U970.

### **10.2.2 Data entry**

Data entry will be carried out on electronic media via a web browser.

### **10.2.3 Data processing (CNIL, the French Data Protection Authority) in France**

The processing of personal data for this research falls under the scope of the provisions of Articles 53 to 61 of the Law of 6 January 1978 relating to information technology, data files and privacy, modified by Law No. 0204-801 of 6 August 2004.

### **10.2.4 Archival**

Specific documents for research relating to a medication for human use will be archived by the investigator and the sponsor for a period of 15 years after the end of the research.

## **10.3 Ownership of the data**

AP-HP is the owner of the data, which cannot be used or disclosed to a third party without its prior approval.

## **11 ETHICAL AND LEGAL CONSIDERATIONS**

The research will be supervised in line with the sponsor's standard operating procedures. The progress of research in investigational centres and the treatment of subjects will be conducted in line with the Declaration of Helsinki and current Good Clinical Practice.

### **11.1 Conditions for information of subjects**

The ECMO Team will do the information, to the family's subject in emergency. If the patient will be conscious at any times, it will be inform by the doctor in charge.

The information given by the subject will be noted in their medical records. The absence of opposition to the participation of the subject will be notified in his medical records by the investigator who collects it.

### **11.2 Request for an opinion from the Comité de Protection des Personnes (CPP, ethical review board)**

The principal investigator obtains for this research prior to starting the research, the favourable opinion of the appropriate CPP (Ile de France II), within the scope of its authority and in accordance with the legislative and regulatory provisions in force.

### **11.3 Request for the opinion of the CCTIRS (advisory committee on the processing of research information in the area of health) and request for authorisation from CNIL (French data protection authorities)**

As the processing of personal data for this research does not fall under the scope of the MR 001 méthodologie de reference, the sponsor must obtain the opinion of the CCTIRS and the authorisation of the CNIL.

### **11.4 Modifications to the research**

Any substantial modification to the protocol by the coordinating investigator must be sent to the sponsor for approval. After approval is given, the sponsor must obtain, prior to starting the research, a favourable opinion from the CPP within the scope of their respective authorities.

The information sheet can be revised if necessary, in particular if there is a substantial modification to the research.

Annexe 1

#### **STUDY OUTLINE FOR EACH PATIENT SELECTED**

<b>Period</b>	<b>Selection</b>		
<b>Visit</b>	<b>Out-of-hospital</b>	<b>Admission to the ICU</b>	<b>Discharge from the ICU</b>
<b>Month</b>	<b>D0</b>	<b>D0</b>	<b>Dn</b>
<b>Inclusion - non-inclusion criteria, Information</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>Information</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>Inclusion</b>	<b>X</b>		
<b>Treatment: ECMO implementation</b>	<b>X</b>		
<b>Clinical exam</b>	<b>X</b>		<b>X</b>
<b>Neurological exam</b>	<b>X</b>		<b>X</b>