

Les dispositifs d'épuration extracorporelle du CO₂ en réanimation : principes, indications potentielles, résultats actuels

Extracorporeal CO₂ Removal Devices: Basics, Indications, and Actual Results

J.-L. Diehl · N. Aissaoui · C. Hauw-Berlemont · F. Boissier · A. Monnier · A. Novara · J.-Y. Fagon · E. Guérot

Reçu le 21 septembre 2015 ; accepté le 6 novembre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'épuration extracorporelle du CO₂ (ECCO₂R) est définie comme une méthode visant prioritairement à assurer l'élimination du CO₂, sans effet significatif sur l'oxygénation. Ceci est possible avec des débits sanguins extracorporels faibles ou modérés, à la différence des dispositifs d'ECMO. Il importe de considérer pour chaque dispositif d'ECCO₂R non seulement les performances en termes d'épuration du CO₂, mais aussi le coût et la tolérance, notamment l'incidence des complications hémorragiques et thrombotiques. L'expérience clinique la plus probante a été rapportée dans le cadre du SDRA et des exacerbations aiguës sévères de BPCO, principalement chez les patients à haut risque d'échec de ventilation non invasive. Les bénéfices cliniques préliminaires rapportés incitent à réaliser à brève échéance des essais randomisés contrôlés dans ces deux indications principales.

Mots clés Épuration extracorporelle du CO₂ · SDRA · BPCO · Ventilation ultraprotectrice

Abstract Extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂R) primarily ensures CO₂ removal, without significant effect on oxygenation. This is possible with low or moderate extracorporeal blood flows unlike ECMO devices. It is important to consider for each ECCO₂R device not only the performance in terms of CO₂ elimination but also the cost and safety, including the incidence of hemorrhagic and thrombotic compli-

cations. The most convincing clinical experience has been reported in the context of ARDS and severe acute exacerbations of COPD, particularly in patients at high risk of non invasive ventilation failure. Preliminary reported clinical benefits prompt to achieve in the short term randomized controlled trials in these two major indications.

Keywords Extracorporeal CO₂ removal · COPD · ARDS · Ultra-protective ventilation

Introduction

L'épuration extracorporelle du CO₂ (ECCO₂R) peut être définie comme une méthode visant à assurer une élimination non respiratoire du CO₂, sans influence significative sur l'oxygénation sanguine, et au moyen d'un débit sanguin extracorporel restant généralement inférieur à 1 500 ml/min [1]. Elle doit donc être distinguée de l'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) veineveineuse [1]. Il est à noter toutefois :

- que certains préfèrent le terme de *partial extracorporeal CO₂ removal* (PECO₂R) à cette appellation [2] ;
- que peut exister, en fonction des techniques et des dispositifs médicaux employés, et notamment du débit sanguin de la circulation extracorporelle, une zone de chevauchement associant des bénéfices cumulés en termes d'oxygénation et de décarboxylation. On parlera alors de dispositifs à débits intermédiaires.

Si les principes et les applications expérimentales et cliniques préliminaires des techniques d'ECCO₂R sont décrits depuis plusieurs décennies, ils connaissent actuellement un net regain d'intérêt du fait de la mise à disposition de dispositifs médicaux plus efficaces, plus simples d'utilisation et mieux tolérés que les dispositifs historiques.

J.-L. Diehl (✉) · N. Aissaoui · C. Hauw-Berlemont · F. Boissier · A. Monnier · A. Novara · J.-Y. Fagon · E. Guérot
Service de réanimation médicale,
hôpital européen Georges-Pompidou,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
20, rue Leblanc, Paris, France
e-mail : jldiehl@invivo.edu

Inserm UMR_S1140 : innovations thérapeutiques en hémostasie ; université Paris-Descartes, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques innovations thérapeutiques en hémostasie, 4, avenue de l'Observatoire, F-75270 Paris cedex 06, France

Rationnel physiopathologique de l'ECCO₂R

La maîtrise des notions physiopathologiques fondamentales s'appliquant aux contenus sanguins en O₂ et en CO₂ est indispensable pour appréhender le concept d'ECCO₂R. D'une part, le contenu sanguin en CO₂ est considérablement plus élevé (dans un rapport de 250 %) que le contenu sanguin en O₂. Cela est principalement lié au fait que le CO₂ sanguin existe majoritairement sous forme de bicarbonates, alors que l'O₂ est majoritairement lié à l'hémoglobine. D'autre part, de faibles variations physiologiques de pression partielle en CO₂ déterminent des variations importantes de contenu en CO₂, à la différence, là encore, de la relation pression partielle/contenu observée pour l'O₂. En conséquence, une décarboxylation notable peut être assurée avec des débits sanguins extracorporels relativement faibles, pour peu que l'on utilise une membrane d'échanges performante (en termes de transfert du CO₂) avec un balayage (débit de gaz appliqué à la membrane d'échange) suffisant. À l'inverse, les dispositifs d'oxygénation extracorporelle impliquent des dispositifs assurant un débit sanguin bien plus élevé, représentant le déterminant principal de la capacité d'oxygénation extracorporelle.

Plusieurs développements précliniques permettent d'envisager que l'on puisse à terme augmenter encore l'efficacité des dispositifs d'ECCO₂R, sans nécessairement jouer sur le débit sanguin. Ainsi, une approche séduisante repose sur l'adjonction de dispositifs d'acidification régionale, le plus souvent par de l'acide lactique, déplaçant donc vers la droite la relation : $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ et augmentant d'autant la pression partielle en CO₂. Si la simple acidification via un circuit de dialysat s'avère décevante en termes d'élévation de la production de CO₂ totale (VCO₂) de l'organisme [3], la mise en place d'une membrane d'ECCO₂R permet d'amplifier la capacité d'épuration du CO₂ à la fois sur le circuit de circulation sanguine extracorporelle et sur le circuit de dialysat, par comparaison à la mise en œuvre de l'ECCO₂R sans adjonction d'acidification [4,5]. Enfin, des résultats prometteurs ont été récemment rapportés en utilisant une technique d'électrodialyse [6]. Ces approches restent néanmoins préliminaires, sans évaluation en clinique humaine jusqu'à présent.

Critères d'efficacité et de tolérance des dispositifs d'ECCO₂R

Les développements cliniques de l'ECMO, suite à la mise au point d'oxygénateurs à membrane, remontent à plus de 50 ans. À l'inverse, les dispositifs d'ECCO₂R privilégiant clairement l'élimination du CO₂ sur l'oxygénation n'ont été évalués que bien plus récemment, principalement dans le cadre du SDRA et des exacerbations aiguës sévères de BPCO. Au plan technique, les systèmes utilisés ont d'abord privilégié un abord artérioveineux *pumpless*, également

nommé : *interventional lung assist* (iLA) ou *pumpless extracorporeal lung assist* (PECLA). Pour la suite, les systèmes veineveineux, le plus souvent sur cathéters à double lumière, ont progressivement supplanté les dispositifs artérioveineux dans la majorité des centres.

L'efficacité d'un dispositif d'ECCO₂R peut s'apprécier soit en terme physiologique, soit sur des paramètres cliniques « durs » (mortalité, durée de ventilation, pronostic vital et fonctionnel à moyen terme...). En l'état actuel des connaissances, on peut considérer que l'efficacité physiologique a été validée par les études animales et confirmée par les études cliniques préliminaires ; mais qu'à l'inverse le niveau de preuve clinique sur les paramètres « durs » reste à confirmer par de futurs essais randomisés.

L'efficacité physiologique s'apprécie généralement sur la capacité d'épuration du CO₂. La loi de Fick de diffusion des gaz indique que le débit de gaz épuré dépend du produit de la surface d'échange par le coefficient de diffusion du gaz considéré, ainsi que par le différentiel de pression partielle de part et d'autre de la membrane, divisé par l'épaisseur de la membrane. On conçoit donc l'importance de la membrane, qui intervient par sa surface d'échange (conjointement au temps de contact), son épaisseur, ainsi que par le coefficient de solubilité des gaz. De même, la loi de Fick indique que, toutes choses égales par ailleurs, l'épuration du CO₂ sera d'autant plus élevée que la pression veineuse en CO₂ sera élevée et que le niveau de balayage de la membrane sera élevé. Enfin, le débit sanguin autorisé par le système sera également un déterminant de la quantité de CO₂ épuré, néanmoins sans proportionnalité stricte entre les deux paramètres.

Dans les conditions physiologiques, ainsi que dans les conditions pathologiques les plus courantes, à l'exception de certaines formes particulièrement sévères de SDRA, la PaCO₂ est en équilibre avec la PACO₂ (pression partielle alvéolaire), qui est elle-même inversement proportionnelle à la ventilation alvéolaire, à production de CO₂ totale (VCO₂) constante. Cela est expliqué par l'excellente capacité de diffusion du CO₂. En conséquence, l'adjonction d'une épuration extracorporelle du CO₂ permet donc, à ventilation alvéolaire et VCO₂ totale constantes, de diminuer la PaCO₂. En conséquence, elle autorise également une diminution de la ventilation alvéolaire sans majoration de la PaCO₂. Ces points ont été largement confirmés dans les études expérimentales [7–10] et cliniques. Les études expérimentales animales ont également permis d'appréhender les rôles respectifs des débits de balayage et sanguins extracorporels en termes d'épuration de CO₂ et de normalisation des paramètres acidobasiques, sous la réserve que les modèles d'acidose respiratoire utilisés étaient particulièrement sévères [10].

On déduit de ce qui précède l'intérêt des dispositifs d'ECCO₂R pour mettre en œuvre des stratégies ventilatoires dites « ultraprotectrices », appliquées soit aux SDRA, soit aux insuffisances respiratoires obstructives sévères en

ventilation invasive sous sédation profonde. Chez les patients bénéficiant d'une assistance respiratoire partielle (SDRA ou exacerbations aiguës de BPCO en phase de sevrage de la ventilation invasive, exacerbations aiguës sévères de BPCO sous ventilation non invasive...), on peut également émettre l'hypothèse que l'ECCO₂R exerce des effets favorables en termes d'épargne de travail musculaire respiratoire, ainsi que sur la commande ventilatoire. Néanmoins, ces effets favorables n'ont été rapportés jusqu'à présent qu'avec l'utilisation de dispositifs d'ECMO, et non d'ECCO₂R [11,12]. Ils pourraient consister, en ce qui concerne la commande ventilatoire, en une diminution de la fréquence respiratoire médiée principalement par une diminution de la production musculaire respiratoire de CO₂, ainsi que par la décarboxylation sanguine extracorporelle.

Les risques liés à l'ECCO₂R sont en lien avec chaque dispositif d'épuration extracorporelle du CO₂, le type d'abord vasculaire utilisé et le traitement anticoagulant mis en œuvre. Ces risques peuvent en conséquence être déclinés principalement en :

- risque de lésion vasculaire, artérielle ou veineuse, principalement lors du cathétérisme ;
- complication hémorragique sous traitement anticoagulant efficace.

Et de façon moins fréquente :

- risques infectieux, en rapport principalement avec le cathétérisme veineux central ;
- pneumothorax en rapport principalement avec un cathétérisme jugulaire interne ;
- hémolyse intravasculaire, allant de critères biologiques d'hémolyse modérée, sans retentissement clinique, jusqu'à un syndrome hémolytique clinique sévère ;
- thrombose de circuit, avec risque d'embolie pulmonaire ;
- dysfonction technique du dispositif.

Le respect des contre-indications de l'ECCO₂R, des traitements et procédures qui y sont associés, une grande rigueur dans les procédures de mise en place (ponction veineuse échoguidée, mise en place par une équipe séniorisée formée préalablement et ayant l'expérience de l'utilisation du matériel), ainsi qu'un monitoring biologique au minimum quotidien sont à même de minimiser ces risques, qui doivent néanmoins être pris en considération dans la décision thérapeutique.

Expérience clinique dans le SDRA

Terragni et al. ont évalué, dans une étude de preuve de concept, l'intérêt d'une stratégie de réduction du volume courant chez dix patients présentant un SDRA avec une pression de plateau comprise entre 28 et 30 cmH₂O [13].

Les patients étaient ventilés selon l'« ARDSNet strategy ». Le volume courant moyen, initialement égal à 6,3 ml/kg, était diminué à 4,2 ml/kg, en se référant au poids corporel idéal. Les résultats de l'étude étaient en faveur d'une amélioration à 72 heures du profil cytokinique pro-inflammatoire pulmonaire, ainsi que d'une amélioration de critères morphométriques pulmonaires au scanner thoracique. L'acidose respiratoire induite par la réduction du volume courant était efficacement compensée par la mise en œuvre de la technique d'ECCO₂R. Huit complications mécaniques en rapport avec la technique étaient observées, sans incidence clinique.

Plus récemment, Bein et al. rapportaient les résultats d'une étude randomisée portant sur 79 patients présentant un SDRA (PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg) ventilés selon l'« ARDSNet strategy », avec une pression de plateau supérieure à 25 cmH₂O [14]. Le groupe expérimental bénéficiait de la mise en place du dispositif artérioveineux dépourvu de pompe (iLA[®], Novalung GmbH, Heilbronn, Allemagne), permettant une réduction du volume courant de 6 à 3 ml/kg (poids corporel idéal). L'objectif principal de l'étude était de démontrer une réduction significative du nombre de jours vivants sans ventilation à j28 et j60. Cet objectif n'était pas atteint, quelle que soit la date retenue. Seule une analyse de sous-groupe, non prévue au préalable, suggérait un possible bénéfice chez les patients les plus hypoxémiques (définis par un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 150 mmHg). Une réduction des doses cumulées en sédatifs et analgésiques était observée dans le groupe expérimental. Trois complications de la canulation artérielle étaient observées, se répartissant en deux faux anévrysmes et une ischémie transitoire. Enfin, une diminution des taux sériques d'IL6 (mais non d'IL8) était observée dans le groupe expérimental.

Au total, les études cliniques dans l'ARDS démontrent la faisabilité de la méthode, sans pour autant qu'un intérêt clinique formel soit confirmé. Elles soulignent l'importance de l'évaluation de la tolérance des techniques d'ECCO₂R. Enfin, elles ne permettent pas de trancher formellement sur un certain nombre de questions, relatives aux indications privilégiées à envisager et à la stratégie ventilatoire à mettre en œuvre (simple réduction du volume courant et/ou augmentation parallèle du niveau de PEEP et/ou ajustement de la fréquence respiratoire). Il paraît néanmoins logique d'évaluer en priorité les techniques d'ECCO₂R dans le cadre de SDRA situés à l'intersection des formes *moderate* et *severe* définies par la classification de Berlin [15].

Expérience clinique dans les exacerbations aiguës de BPCO

Après une phase d'évaluation animale, une étude pilote a évalué le dispositif d'épuration extracorporelle du CO₂

veinoveineux Hemolung[®] chez des patients à différents stades d'une exacerbation de BPCO, dans des conditions hétérogènes d'assistance ventilatoire [16]. Cette étude a confirmé la faisabilité de ce type d'assistance et suggère un possible bénéfice clinique chez les patients jugés à haut risque d'échec de ventilation non invasive. Ce bénéfice reste néanmoins à confirmer à plus large échelle par des études comparatives. Par ailleurs, cette étude n'a pas inclus de patients traités précocement après mise en route d'une ventilation invasive, alors même que l'on est en droit d'attendre chez ce type de patient un bénéfice physiopathologique et clinique particulièrement important de l'épuration extracorporelle du CO₂ [17].

Récemment, Del Sorbo et al. ont rapporté les résultats d'une étude cas-témoins ayant inclus 25 patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO à haut risque d'échec de la ventilation non invasive comparés à 21 témoins historiques [18]. Le dispositif d'épuration extracorporelle du CO₂ utilisé (Decap Smart, Hemodec, Salerno, Italie) était de type veino-veineux avec pompe, de même que le dispositif Hemolung[®] ; mais avec des caractéristiques d'abord vasculaire, de circuit extracorporel, de membrane d'échange et de débit sanguin différentes. Les taux d'intubation rapportés étaient respectivement de 12 et 33 % ($p = 0,1495$). Les auteurs rapportaient un taux élevé d'événements indésirables (13/25) ; pour la plupart en lien spécifique avec le système Decap Smart. Ils rapportaient également trois complications hémorragiques et une perforation veineuse à l'insertion du cathéter.

Une étude cas-témoins plus ancienne avait utilisé un dispositif artérioveineux dépourvu de pompe (iLA[®], Novalung GmbH, Heilbronn, Allemagne) chez 21 patients présentant une insuffisance respiratoire hypercapnique compliquant une pathologie respiratoire chronique (BPCO dans 67 % des cas) [19]. Seuls deux patients sur 21 nécessitaient une intubation trachéale, versus 21/21 dans le groupe témoin historique ($p < 0,001$). Deux complications hémorragiques majeures et sept complications hémorragiques mineures étaient observées.

Il apparaît donc que les patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO à haut risque d'échec de ventilation non invasive représentent la population la plus étudiée dans les séries disponibles. Les données sont par contre très parcelaires concernant les patients traités par épuration extracorporelle du CO₂ sous ventilation invasive, en particulier de façon précoce après l'intubation. Enfin, les techniques d'ECCO₂R pourraient autoriser une mise en œuvre anticipée de techniques de mobilisation et de réhabilitation précoce, particulièrement pertinente dans le domaine de la BPCO.

Expérience clinique dans d'autres situations

Les techniques d'ECCO₂R ont pu être utilisées dans d'autres situations d'insuffisance respiratoire aiguë sévère hyperca-

pnique. Une utilisation a été rapportée sous forme de cas cliniques en cas de dysfonction primaire de greffon dans les suites de transplantation pulmonaire, de bronchiolites aiguës d'origine infectieuse, d'asthme aigu grave... [20–22]. Aucune recommandation d'utilisation ne peut être émise sur la base de ces données préliminaires, qui suggèrent simplement la faisabilité de ce type d'approche.

Conclusion et perspectives

Une offre technologique diversifiée, un argumentaire préclinique solide et une expérience clinique préliminaire dans le cadre du SDRA et des exacerbations aiguës sévères de BPCO plaident pour que soient réalisés à brève échéance des essais randomisés contrôlés dans ces deux indications. Il importera de bien définir les objectifs principaux de tels essais dans ces deux grands cadres (SDRA et BPCO), car les enjeux à court et moyen termes ne sont pas en tous points superposables [23]. Si de tels essais s'avéraient positifs, l'extension des indications à d'autres situations moins fréquentes mériterait d'être évaluée rigoureusement.

Dans l'attente du résultat de tels essais et compte tenu du coût des techniques d'ECCO₂R, de leur caractère invasif, des complications rapportées dans la littérature et de la nécessité d'enrichir l'expérience et les connaissances communes, il paraît indispensable d'encadrer l'utilisation de cette technique dans le cadre de registres.

Liens d'intérêts : Le Dr Diehl est l'investigateur principal du projet de recherche EPHEBE avec partenariat de la firme Alung. Il déclare aussi avoir fait partie d'un board de la firme Novalung.

N. Aissaoui, C. Hauw-Berlemont, F. Boissier, A. Monnier, A. Novara, J.-Y. Fagon, E. Guérot déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al (2014) Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 190:488–96
2. Pesenti A, Gattinoni L, Bombino M (2012) Extracorporeal carbon dioxide removal. In: Tobin MJ (ed) *Principles and practice of mechanical ventilation*. McGraw Hill Eds, 3rd edition, pp 543–54
3. Zanella A, Giani M, Redaelli S, et al (2013) Infusion of 2.5 meq/min of lactic acid minimally increases CO₂ production compared to an isocaloric glucose infusion in healthy, mechanically ventilated pigs. *Crit Care* 17:R268
4. Zanella A, Mangili P, Giani M, et al (2014) Extracorporeal carbon dioxide removal through ventilation of acidified dialysate: an experimental study. *J Heart Lung Transplant* 33:536–41

5. Zanella A, Mangili P, Redaelli S, et al (2014) Regional blood acidification enhances extracorporeal carbon dioxide removal. A 48-hour animal study. *Anesthesiology* 120:416–24
6. Zanella A, Castagna L, Salerno D, et al (2015) Respiratory electro-dialysis. A novel, highly efficient extracorporeal CO₂ removal technique. *Am J Respir Crit Care Med* 192:719–26
7. Livigni S, Maio M, Ferretti E, et al (2006) Efficacy and safety of a low-flow veno-venous carbon dioxide removal device: results of an experimental study in adult sheep. *Crit Care* 10:R151
8. Batchinsky AI, Jordan BS, Regn D, et al (2011) Respiratory dialysis: reduction in dependence on mechanical ventilation by venovenous extracorporeal CO₂ removal. *Crit Care Med* 39:1382–7
9. Wearden PD, Federspiel WJ, Morley S, et al (2012) Respiratory dialysis with an active-mixing extracorporeal carbon dioxide removal system in a chronic sheep study. *Intensive Care Med* 38:1705–11
10. Karagiannidis C, Kampe KA, Suarez Sipmann F, et al (2014) Venovenous extracorporeal CO₂ removal for the treatment of severe respiratory acidosis: pathophysiological and technical considerations. *Crit Care* 18:R124
11. Karagiannidis C, Lubnow M, Philipp A, et al (2010) Autoregulation of ventilation with neurally adjusted ventilatory assist on extracorporeal lung support. *Intens Care Med* 36:2038–44
12. Mauri T, Bellani G, Grasselli G, et al (2013) Patient-ventilator interaction in ARDS patients with extremely low compliance undergoing ECMO: a novel approach based on diaphragm electrical activity. *Intens Care Med* 39:282–91
13. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, et al (2009) Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection. *Anesthesiology* 111:826–35
14. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al (2013) Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus “conventional” protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS. The prospective Xtravent-study. *Intens Care Med* 39:847–56
15. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al (2012) The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intens Care Med* 38:1573–82
16. Burki NK, Mani RK, Herth FJF, et al (2013) A novel extracorporeal CO₂ removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest* 143:678–86
17. Abrams DC, Brenner K, Burkart KM, et al (2013) Pilot study of extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate extubation and ambulation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 10:307–14
18. Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, et al (2015) Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. *Crit Care Med* 43:120–7
19. Kluge S, Braune SA, Engel M, et al (2012) Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intens Care Med* 38:1632–9
20. Ruberto F, Pugliese F, D’Alio A, et al (2009) Extracorporeal removal CO₂ using a venovenous, low-flow system (Decapsmart) in a lung transplanted patient: a case report. *Transplant Proc* 41:1412–4
21. Moscatelli A, Ottonello G, Nahum L, et al (2010) Noninvasive ventilation and low-flow veno-venous extracorporeal carbon dioxide removal as a bridge to lung transplantation in a child with refractory hypercapnic respiratory failure due to bronchiolitis obliterans. *Pediatr Crit Care Med* 11:e8–e12
22. Brenner K, Abrams DC, Agerstrand CL, et al (2014) Extracorporeal carbon dioxide removal for refractory status asthmaticus: experience in distinct exacerbation phenotypes. *Perfusion* 29:26–8
23. Nava S, Ranieri VM (2014) Extracorporeal lung support for COPD reaches a crossroad. *Lancet Respir Med* 2:350–2