

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 18 janvier 2021

par Bérénice TIQUET-DURIEZ

Née le 18 janvier 1994 à Paris 19^e

Trouble de l'hémostase post opératoire en chirurgie cardiaque

Thèse dirigée par David VANDROUX

Examineurs :

Mme. Nathalie NATHAN-DENIZOT, PU-PH, CHU Limoges
M. David VANDROUX, Praticien hospitalier, CHU Limoges
M. Franck PIHAN, Chef de clinique assistant, CHU Limoges
Mme. Isabelle CORNU, PU-PH, CHU Limoges
Mme. Marie-Laure LAROCHE, PU-PH, CHU Limoges
Mme. Armelle MARIE-DARAGON, PH, CHU Limoges

Présidente du Jury
Directeur de thèse
Examineur
Examinatrice
Examinatrice
Invitée



Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 18 janvier 2021

par Bérénice TIQUET-DURIEZ

Née le 18 janvier 1994 à Paris 19^e

Trouble de l'hémostase post opératoire en chirurgie cardiaque

Thèse dirigée par David VANDROUX

Examineurs :

Mme. Nathalie NATHAN-DENIZOT, PU-PH, CHU Limoges
M. David VANDROUX, Praticien hospitalier, CHU Limoges
M. Franck PIHAN, Chef de clinique assistant, CHU Limoges
Mme. Isabelle CORNU, PU-PH, CHU Limoges
Mme. Marie-Laure LAROCHE, PU-PH, CHU Limoges
Mme. Armelle MARIE-DARAGON, PH, CHU Limoges

Présidente du Jury
Directeur de thèse
Examineur
Examinatrice
Examinatrice
Invitée



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 7 septembre 2020

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE



FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE

OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
SEVE Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 12 juin 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHASSANG-BRUZEAU Anne-Hélène	RADIOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE

MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Néant

A Bastien, mon amour, ma moitié, ma vie

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver

Pierre Dac

Les médecins passent leur vie à mettre des drogues qu'ils ne connaissent pas dans des corps qu'ils connaissent encore moins

Voltaire

Remerciements

**A Madame la Présidente du Jury de thèse
Madame le Professeur Nathalie Nathan-Denizot
Professeur des universités et praticien hospitalier
Chef de service d'anesthésie-réanimation, CHU Limoges**

Merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Merci de l'enseignement et de l'accompagnement que vous m'accordez tout au long de mon cursus d'interne. Soyez assurée de mon plus profond respect.

**À mon directeur de thèse
Monsieur David Vandroux
Praticien hospitalier
Chef de service de la réanimation cardiaque, CHU Limoges**

Je vous remercie d'avoir accepté le rôle important d'investigateur principal, de votre implication dans les différentes étapes de ce travail, de votre soutien, de vos idées et de la confiance que vous m'accordez.

**A Monsieur Franck Pihan
Chef de clinique assistant Anesthésie-réanimation,
Service de réanimation cardiaque, CHU Limoges**

Un grand merci pour ton aide précieuse et très impliquée tout au long de cette thèse. Il s'agit d'un sujet pour lequel tu as été profondément impliqué. Tu sais allier à la perfection travail, rigueur et bonne humeur. J'ai appris beaucoup à tes côtés. Sois assuré de mon respect le plus sincère.

**A Mme le Professeur Isabelle Cornu
Professeur des universités et praticien hospitalier
Service de chirurgie cardiaque, CHU Limoges**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Vos compétences sont reconnues de tous. J'espère que cette thèse sera à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A Mme le Professeur Marie-Laure Laroche,
Professeur des universités et praticien hospitalier
Service pharmacovigilance, CHU Limoges**

Merci d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Votre présence s'imposait d'elle-même au vu du sujet et compte-tenu de vos compétences dans ce domaine.

**A Mme Armelle Marie-Daragon,
Praticien hospitalier
Service de Pharmacie à Usage Intérieur, CHU Limoges**

Je vous remercie d'accepter de participer à mon jury de thèse, de vos conseils et du partage de votre expertise dans ce domaine.

Au service de réanimation cardiaque ainsi qu'au bloc opératoire, Dr Marsaud, Dr Orsel, Dr Claire Serena, Dr Marius et Andrea Tifrea, c'est avec vous que j'ai réalisé une partie de mes projets, j'espère que cette coopération nous mènera à d'autres travaux et que nous serons amenés à exercer ensemble à l'avenir.

Aux perfusionnistes du bloc de chirurgie cardiaque, c'est grâce à votre travail et votre rigueur que j'ai pu réaliser ce travail, vous avez toute ma reconnaissance.

A M. Soltani, chef de la réanimation de Guéret, et toute son équipe

C'est avec vous que je me suis formée dans mes débuts d'interne, ces 6 premiers mois m'ont permis de progresser à grande vitesse. J'ai fait mes armes à vos côtés et vous remercie pour votre pédagogie.

A mes co-internes :

Ma promo DESAR **Charlotte, Paul, Quentin, Jérémie, Pierre-Loïc et Raphael.**

A l'équipe d'internes de réanimation de Brive, Yusuf toujours le mot pour rire, **Alban** les phrases décalées, **Clara** pour sa sincérité, **Paul** pour nous faire rêver, **Marie Céleste** pour tout son être **avec son Anthony.**

A toute l'équipe de Réanimation polyvalente, Pr Vignon, Dr François, Dr Goudelin, Dr Gilbert, Dr Daix, Dr Fedou, Dr Evrad, Dr Desachy et mes co internes Enora, Pierre Loïc, Robin, Remy et Valentin, sans oublier **Estelle** toujours au rendez-vous, impossible de s'ennuyer, ambiance garantie jour après jour.

A tous les IADES du DAR et au personnel de SSPI, pour nos journées de travail dans la bonne humeur.

A Pauline, Tatiana, Benjamin, Jean pierre Favreau, Bertrand Landreau pour votre accueil et votre confiance.

A Alice, ma colocataire, mon amie, toujours là quand il le faut.

A Cyrielle et Jeremy, pour leur tendresse et leur accueil chaleureux

A Noélie et Ugo, pour leur volonté de toujours aller plus loin

L'équipe de sous colle, Ines, Chloé, Pauline et Karolina qui m'auront fait passer la 6ième année de médecine dans la plus grande joie et amitié, sans oublier **Marianne** et sa bonne humeur.

A mes amis d'enfance, Cindy, Virginie, Caroline.B, Caroline.D, Jérémie, Anthony, Morgan et Barbara, Sarah il n'y a pas de mot pour décrire notre vécu, mais un grand merci pour tout votre soutien et votre enthousiasme.

A mes amis de fac de médecine, Grace, Raphael, Allison et son Maxime, avec lesquels j'ai partagé toutes ces années et les prochaines à venir.

A ma famille, qui a su m'accompagner pour devenir la femme que je suis devenue aujourd'hui. **A Ma maman,** que j'aime du plus profond de mon âme. **A mon papa,** qui je sais sera toujours là pour moi à sa manière. **A mes frères** qui m'ont appris à me battre dans la vie pour ce que je désire.

A Christine, Frédéric, qui m'ont accueillie dans leur famille avec attachement.

A Bastien mon chéri, avec qui on a tout partagé depuis notre plus tendre enfance. A nos nombreux faux départs, au couple que l'on est aujourd'hui. Merci de me supporter jour après jour, je t'aime.

A tous ceux qui ne sont pas listés ici, je pense bien à vous tous...

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des abréviations.....	22
Introduction.....	23
I. Éléments théoriques.....	25
I.1. Principe d'hémostase.....	25
I.1.1. La cascade de la coagulation.....	25
I.1.1.1. La voie intrinsèque.....	25
I.1.1.2. La voie extrinsèque.....	25
I.1.1.3. La voie commune.....	25
I.1.2. Voie cellulaire.....	26
I.1.2.1. L'Initiation.....	26
I.1.2.2. L'Amplification.....	26
I.1.2.3. La propagation.....	27
I.1.2.4. Système de régulation antithrombotique.....	28
I.2. Circulation extra-corporelle (CEC).....	29
I.2.1. Historique.....	29
I.2.2. Description.....	30
I.2.3. Impact de la CEC sur l'hémostase.....	31
I.2.4. Solutions apportées.....	32
I.3. Système de transfusions de sang autologue.....	33
I.4. Héparine non fractionnée.....	34
I.4.1. Production de l'héparine non fractionnée.....	34
I.4.2. Pharmacocinétique.....	34
I.4.3. Pharmacodynamie.....	34
I.4.4. Intérêt pour la CEC.....	34
I.4.5. Inconvénient.....	35
I.5. Antithrombine III.....	35
I.6. Protamine.....	36
I.6.1. Pharmacodynamie.....	36
I.6.2. Inconvénient.....	36
I.7. Monitoring de la coagulation.....	37
I.7.1. Les examens de laboratoire TCA.....	37
I.7.2. Activité Anti-Xa.....	38
I.7.3. Activated clotting time (ACT): test de la cascade coagulation in vitro.....	39
I.7.4. Système de gestion de l'hémostase HMS.....	39
I.7.5. Quantra.....	41
II. Etude rétrospective sur la fréquence des troubles de la coagulation.....	42
II.1. Méthode.....	42
II.1.1. Recueil des anomalies de l'hémostase.....	42
II.1.2. Présentation des statistiques.....	42
II.1.3. Aspect éthique.....	42
II.1.4. Documents Annexes.....	43
II.2. Résultats.....	43
II.2.1. Population étudiée.....	43
II.2.2. Fréquence des anomalies sévères de l'hémostase.....	44

II.2.3. Caractéristiques des patients avec augmentation majeure du TCA.....	44
II.2.4. Caractéristiques de la chirurgie des patients présentant une augmentation majeure du TCA.	45
II.2.5. Bilan biologique	47
II.2.6. Conséquences des anomalies majeures de coagulation.....	48
III. Surveillance prospective de la coagulation per-opératoire sur 1 mois.	49
III.1. Matériel et méthode	49
III.1.1. Description de l'étude et de la population	49
III.1.2. Données per opératoires de la fiche d'exploitation	51
III.1.3. Le déroulement du protocole de détection des troubles de la coagulation.	51
III.1.4. Données post-opératoires	51
III.1.5. Analyse statistique	54
III.1.6. Aspect éthique.....	54
III.2. Résultats	55
III.2.1. Comparaison des différentes techniques d'analyse de l'hémostase.....	58
III.2.1.2 Evaluation du Quantra	59
III.2.2. Prédicibilité des tests.....	60
III.2.2.1. Prédicibilité de l'HMS.....	60
III.2.2.2. Prédicativité de l'ACT	63
III.2.2.3. Prédicativité du Quantra pour la détection d'une héparine circulante	64
III.2.3. Imputabilité du Cell Saver®.....	64
III.2.4. Interaction héparine protamine.....	68
III.2.5. Saignement post opératoire	69
IV. Discussion.....	71
IV.1. Facteurs associés.....	71
IV.1.1. Caractéristiques de la population.....	71
IV.1.2. Caractéristique de la chirurgie	71
IV.1.3. Comparaison CEC et non CEC	72
IV.1.4. Paramètre biologique.....	72
IV.2. Surveillance de l'hémostase per opératoire	72
IV.2.1. Comparaison des différentes techniques d'analyse de l'hémostase.	72
IV.2.2. Evaluation de l'HMS.....	73
IV.2.3. Analyse des Cell Saver®.....	74
IV.2.4. Interaction héparine protamine	74
IV.3. Limites de l'étude.....	74
Conclusion	76
Références bibliographiques	77
Annexes.....	83
Serment d'Hippocrate.....	84

Table des illustrations

Figure 1 : Cascade de la coagulation simplifiée	25
Figure 2 : Phase initiation	26
Figure 3 : Phase d'amplification	27
Figure 4 : Phase de propagation	27
Figure 5 : Formation clou plaquettaire	28
Figure 6 : Système régulateur de la coagulation	29
Figure 7 : Dissolution du clou plaquettaire	29
Figure 8 : Technique de CEC	30
Figure 9 : SRIS	32
Figure 10 : Cell Saver®	33
Figure 11 : Neutralisation de l'héparine par la protamine	36
Figure 12 : Appareil HMS	40
Figure 13 : Exemple résultat HMS	40
Figure 14 : Appareil Quantra plus	41
Figure 15 : Flow chart	43
Figure 16 : Répartition des troubles de la coagulation dans le temps	44
Figure 17 : Protocole de détection des troubles de la coagulation per opératoire	50
Figure 18 : Chronologie durant la chirurgie	51
Figure 19 : Evolution du TCA entre les bilans	55
Figure 20 : Evolution de l'héparine entre les bilans	56
Figure 21 : Corrélation entre TCA et héparinémie	58
Figure 22 : Corrélation entre Activité Anti-Xa et CTR (Quantra)	59
Figure 23 : Corrélation entre Anti-Xa et ACT	59
Figure 24 : Corrélation entre le taux plaquettes et l'analyse du Quantra	60
Figure 25 : Corrélation entre le Fibrinogène et l'analyse du Quantra	60
Figure 26 : Détection de l'Héparinémie en fonction de la prédiction de l'HMS	61
Figure 27 : Evaluation HMS TCA > 1.2	61
Figure 28 : Evaluation HMS TCA > 1.5	62
Figure 29 : Evaluation HMS Anti XA > 0.1	62
Figure 30 : Evaluation HMS Anti Xa > 0.2	63
Figure 31 : Prédiction d'héparine circulante à partir de l'ACT	63
Figure 32 : Courbe ROC du CTR pour l'héparine circulante	64

Figure 33 : Corrélation CS / TCA.....	65
Figure 34 : Corrélation CS / Anti-Xa.....	65
Figure 35 : Corrélation CS1 / TCA.....	66
Figure 36 : Corrélation CS3 / TCA.....	66
Figure 37 : Corrélation CS1 / Anti Xa	67
Figure 38 : Corrélation CS3 / Anti Xa	67
Figure 39 : Analyse des saignements en fonction des CS	68
Figure 40 : Héparinémie en fonction du rapport Protamine / Héparine totale.	68
Figure 41 : Saignement selon l'Anti Xa	69
Figure 42 : Saignement selon le rapport protamine/héparine initiale	69
Figure 43 : Rapport saignement selon le rapport Héparine/ protamine Total.....	70

Table des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des patients avec anomalie inattendue du TCA en postopératoire immédiat et des patients de la cohorte EPICARD opérés dans notre établissement	45
Tableau 2. Caractéristiques de la chirurgie	46
Tableau 3. Bilan biologique	47
Tableau 4. Différentes hypothèses des troubles de la coagulation	53
Tableau 5. Comparaison entre interventions nécessitant une réinjection de protamine et sans réinjection de protamine.	57
Tableau 6. Corrélations entre les différents tests.	58
Tableau 7. Evaluation HMS	63

Liste des abréviations

ATIII	Antithrombine III
CS	Cell Saver®.
CEC	Circulation extra-corporelle
FII	Prothrombine
FIIa	Thrombine
FT	Facteur tissulaire
FvW	Facteur de Von Willebrand
F« x »	Facteur « x »
F« x »a	Facteur « x » activé
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
Hb	Hémoglobine
Ht	Hématocrite
PA	Plasminogène
PFC	Plasma frais congelé
SEER	Estimation sonique de l'élasticité par résonance
SIRS	Syndrome inflammatoire systémique,
TCA	Temps de Céphaline avec Activateur
TM	Thrombomoduline
TP	Taux de prothrombine
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

Introduction

Malgré les progrès de la médecine préventive et de la cardiologie interventionnelle, la chirurgie cardiaque reste extrêmement pratiquée. Environ 14 000 pontages aorto-coronariens et 19 000 chirurgies valvulaires par an sont effectués en France (1). La chirurgie cardiaque permet la prise en charge de nombreux patients atteints de pathologies coronaires, valvulaires ou des gros vaisseaux intra-thoraciques. Le taux de mortalité varie entre 0.5 et 2% pour les pontages aorto-coronariens et 2 à 8% pour les remplacements valvulaires (2). Les morbidités associées sont essentiellement des complications cardiovasculaires, hémorragiques et infectieuses pouvant aller jusqu'à une défaillance multiviscérale (3–5). Le plus souvent, une chirurgie cardiaque nécessite l'immobilité du cœur et une dérivation de la circulation sanguine par un circuit de circulation extracorporelle (CEC). Cependant, les circuits artificiels activent des processus hémostatiques et inflammatoires. Pendant la procédure chirurgicale, une anticoagulation à haute dose permet de prévenir la thrombose du circuit extracorporel et de minimiser l'activation des systèmes hémostatiques et ainsi l'inflammation induit par la CEC (6). Cette anticoagulation est principalement conduite par de l'héparine non fractionnée (HNF), sauf dans de très rares cas. A la fin de la procédure, l'anticoagulation est antagonisée par de la protamine. Le monitoring de l'anticoagulation est effectué au bloc opératoire par la mesure de l'Activated Clotting Time (ACT). La chirurgie de pontage coronaire, lorsqu'elle n'est pas associée à un geste valvulaire, peut être réalisée hors pompe de CEC, mais nécessite toujours une sternotomie et une anticoagulation qui sera reversée en fin d'intervention. Idéalement, la fermeture chirurgicale est effectuée en l'absence de saignement résiduelle des tissus agressés. Un saignement postopératoire précoce peut être d'origine chirurgicale ou en rapport avec un déséquilibre biologique : thrombopénie, thrombopathie, déficit en facteur de coagulation, anticoagulants résiduels. Ce saignement postopératoire peut conduire à une reprise chirurgicale non indemne de risque.

Le CHU de Limoges réalise plus de 400 interventions de chirurgie cardiaque majeure par an. Durant le premier semestre 2019, un taux inhabituel de patients présentait des anomalies de l'hémostase en période post-opératoire immédiate, sans corrélation avec un changement des pratiques. Dans un premier temps, une vérification des étalonnages des appareils de suivi de l'anticoagulation peropératoire était réalisée. Une alerte sur les lots d'héparine et de protamine était effectuée en septembre 2019 mais ces lots étaient communs à l'ensemble du territoire et il n'était pas possible de les changer. Un patient ayant présenté en septembre 2019 des anomalies de l'hémostase à l'origine d'une transfusion massive et d'une reprise chirurgicale avait justifié la tenue d'une revue de morbi-mortalité (RMM). Cette RMM réunissait les équipes d'anesthésie-réanimation cardiaque, de chirurgie cardiaque, de pharmacie et de pharmacovigilance. Il était alors conclu de réaliser un protocole d'observation sur un mois des interventions cardiaques en notifiant les bilans de coagulation comprenant la mesure de l'activité anti Xa, la mesure de l'ACT et, si indiquées, les mesures viscoélastiques à différents temps : 15 minutes après la protamine et après administration du Cell Saver®.

Cette investigation avait pour but principal d'apporter une explication univoque à ces anomalies de l'hémostase. Plusieurs hypothèses étaient évoquées : variabilité d'efficacité des lots d'héparine ou de protamine, métrologie insuffisante du monitoring de l'anticoagulation peropératoire, dysfonction de Cell Saver®, gestion des aspirations. Cette

investigation est également l'occasion de réfléchir sur nos pratiques de monitoring de l'hémostase en chirurgie cardiaque.

Ce travail comporte plusieurs parties : un rappel sur l'incompétence hémostatique en chirurgie cardiaque, une évaluation rétrospective des anomalies de coagulation péri-opératoire, les résultats de l'observation des bilans hémostatiques réalisés en décembre 2019, une discussion sur l'origine des troubles de l'hémostase et sur d'éventuelles recommandations pour encadrer nos pratiques de gestion péri-opératoire de l'hémostase.

I. Éléments théoriques

I.1. Principe d'hémostase

I.1.1. La cascade de la coagulation

L'hémostase est assurée par un enchaînement de réactions (7). La cascade de coagulation est la description de la réaction d'hémostase in vitro. Cette description est utilisée pour le test des différentes molécules d'anticoagulation. Elle est basée sur l'existence de 2 voies : une voie intrinsèque et une voie extrinsèque. Ces deux voies se rejoignent en une voie commune pour aboutir à la formation de fibrine. De manière simplifiée, les réactions sont présentées dans la Figure 1 : Cascade de la coagulation simplifiée.

I.1.1.1. La voie intrinsèque

Elle débute par l'activation du facteur (F) XII en FXII activé (a) lors du contact du sang avec les structures sous-endothéliales. Le FXIIa va alors activer le FXI, FXIa, lui-même entraînant l'activation du FIX en FIXa. Associé au facteur VIIIa, FIXa active le FX en FXa. FXa est au centre de la cascade, à la jonction des deux voies. Cette voie est explorée au laboratoire d'hémostase par le temps de céphaline activé (TCA).

I.1.1.2. La voie extrinsèque

Elle s'active lorsque que le sang entre en contact avec le facteur tissulaire (FT). Le facteur tissulaire est situé au-delà de l'intima des vaisseaux et dans les tissus ou les plaques d'athérome. Il active le FVII en FVIIa qui active le FX en FXa pour rejoindre la voie commune. Le taux de prothrombine (TP) explore cette voie.

I.1.1.3. La voie commune

FVa et le FXa réunis forment le complexe prothrombinase. Ce complexe transforme la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). La thrombine est l'élément final qui transforme le fibrinogène soluble en un gel de fibrine.

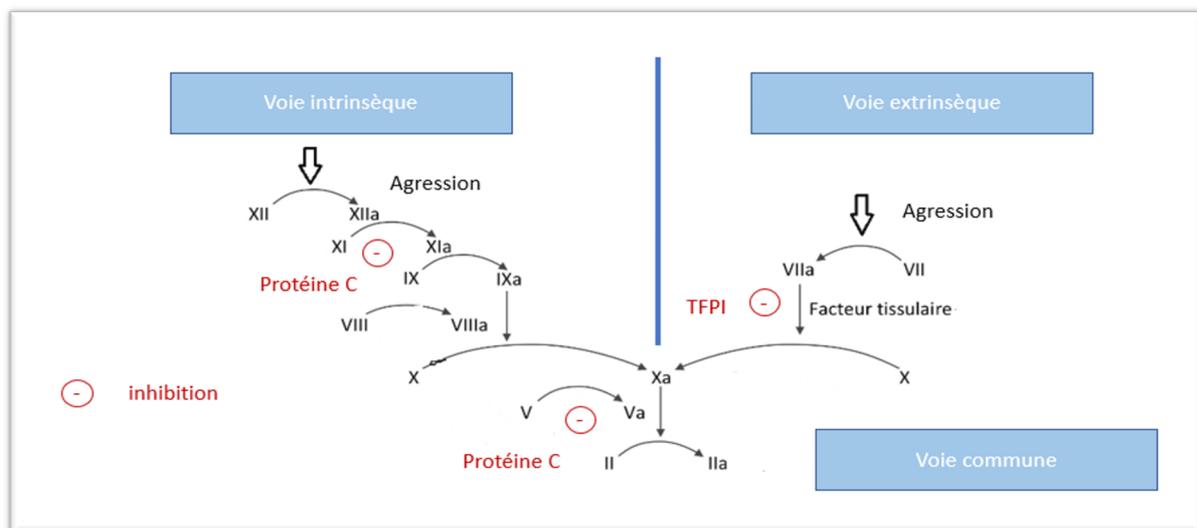


Figure 1 : Cascade de la coagulation simplifiée

I.1.2. Voie cellulaire

La voie cellulaire décrit la coagulation in vivo dans le vaisseau lésé. Elle est enclenchée par le FT, libéré dans la circulation sanguine lors d'une lésion endothéliale. Il va alors se fixer au facteur VIIa. Ce complexe FT/VIIa s'ancre aux cellules pariétales dans l'endothélium (8). Les phénomènes de la voie cellulaire se déroulent en trois phases : l'initiation, l'amplification et la propagation.

I.1.2.1. L'Initiation

Elle se déroule lors du contact du FT avec le FVII. FT active le FVII en FVIIa. Le complexe FT/FVIIa active les FIX en FIXa et X en FXa. Ce dernier s'associe à son cofacteur, FVa. FVa est activé en présence de calcium (Ca^{2+}) circulant. L'ensemble Va/Xa forme le complexe prothrombinase, fixé à la cellule pariétale porteuse du FT. Il déclenche la transformation de la FII en FIIa en présence de calcium. (

Figure 2 : Phase initiation).

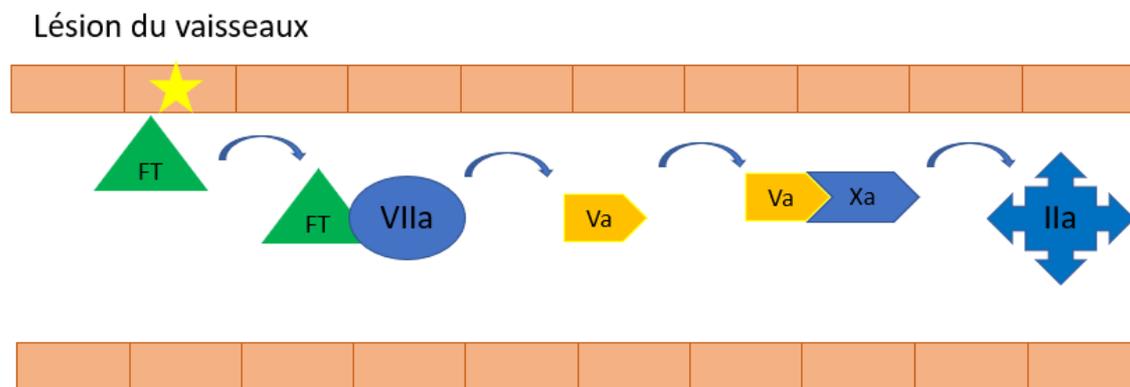


Figure 2 : Phase initiation

I.1.2.2. L'Amplification

FIIa active les plaquettes par la stimulation des récepteurs à la thrombine à leur surface (PAR-1, protease-activated receptor-1). Elles changent alors de forme et développent des spicules. Ces spicules activent le FXI. Le FXa favorise la production de FIXa. Lorsque FIIa est produit en masse, il clive les molécules de fibrinogène en monomères de fibrine créant ainsi un gel agglutinant les thrombocytes. Le Facteur de Von Willebrand (FvW) est initialement présent dans le sang sous forme de complexe circulant (VIII/FvW). Il se divise sous l'action de FIIa. FvW dissocié de FVIII se dirige vers la barrière endothéliale et adhère aux cellules porteuses de FT. FVIII s'active FVIIIa et se lie aux plaquettes. Les plaquettes en contact avec le complexe prothrombinase Va/Xa engendrent une réaction qui accroît de façon exponentielle le nombre de plaquettes activées au niveau de la lésion vasculaire. (Figure 3 : Phase d'amplification).

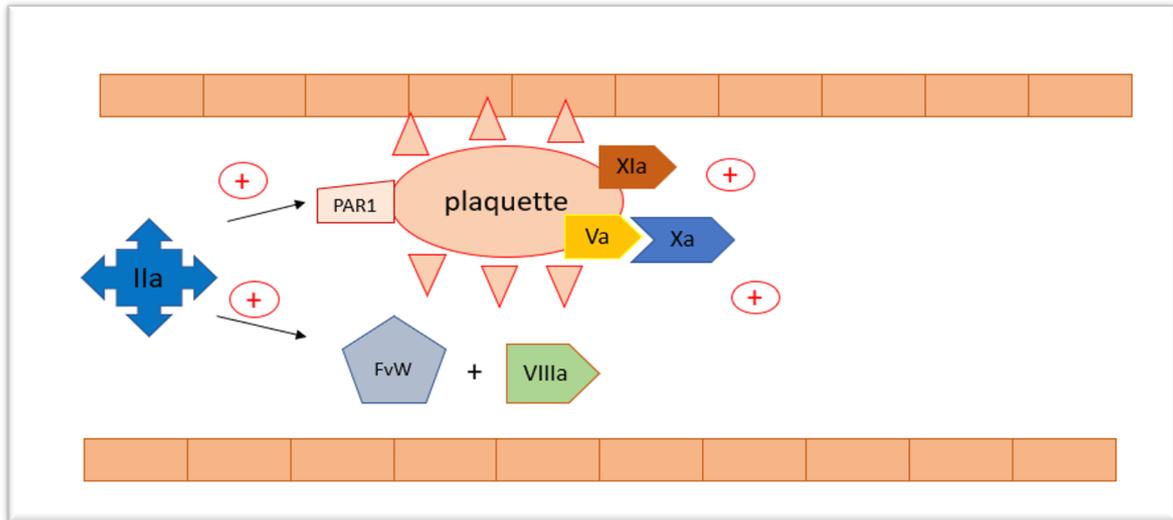


Figure 3 : Phase d'amplification

I.1.2.3. La propagation

Durant cette phase, il se crée un complexe IXa/VIIIa (complexe ténase). Il est composé du FIXa produit pendant la phase d'initiation et de FVIIIa. Ce complexe IXa/VIIIa est situé à la surface des plaquettes (9,10). Il entraîne la production FXa et en parallèle de complexes prothrombinases Va/Xa. Le résultat de cette activité est une production intensive de FIIa. FIIa entraîne la transformation de fibrinogène en fibrine. (Figure 4 : Phase de propagation).

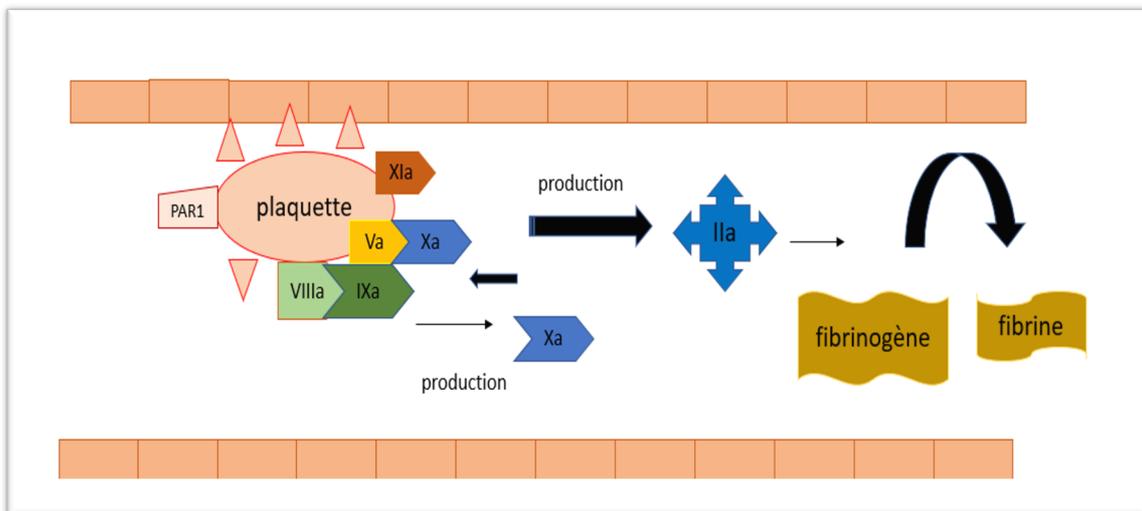


Figure 4 : Phase de propagation

FXIIIa assure l'essentiel de la stabilité de l'ensemble thrombocytes-fibrine. Il crée des ponts entre les éléments de fibrine et les rigidifie. Cela permet la formation d'un clou plaquettaire solide (Figure 5 : Formation clou plaquettaire) (11). Le clou plaquettaire est régulé par un autre facteur de stabilisation : l'inhibiteur de la fibrinolyse TAFIa (thrombin-activated fibrinolysis inhibitor) réduit les points d'attache pour la plasmine. Il est activé par la thrombine. Ces deux facteurs, FXIIIa et TAFIa, protègent le thrombus de la fibrinolyse. La

condition essentielle pour que ce système fonctionne est la présence d'une quantité suffisante de fibrinogène et de plaquettes. D'autres paramètres comme le pH, la température, la concentration de calcium (Ca^{2+}), la quantité de thrombine et de facteur XIII peuvent limiter la qualité de l'hémostase (6). Les plaquettes ont donc un rôle central dans la mécanique de coagulation, grâce à leur surface adéquate et le positionnement requis pour les complexes IXa/VIIa et Va/Xa.

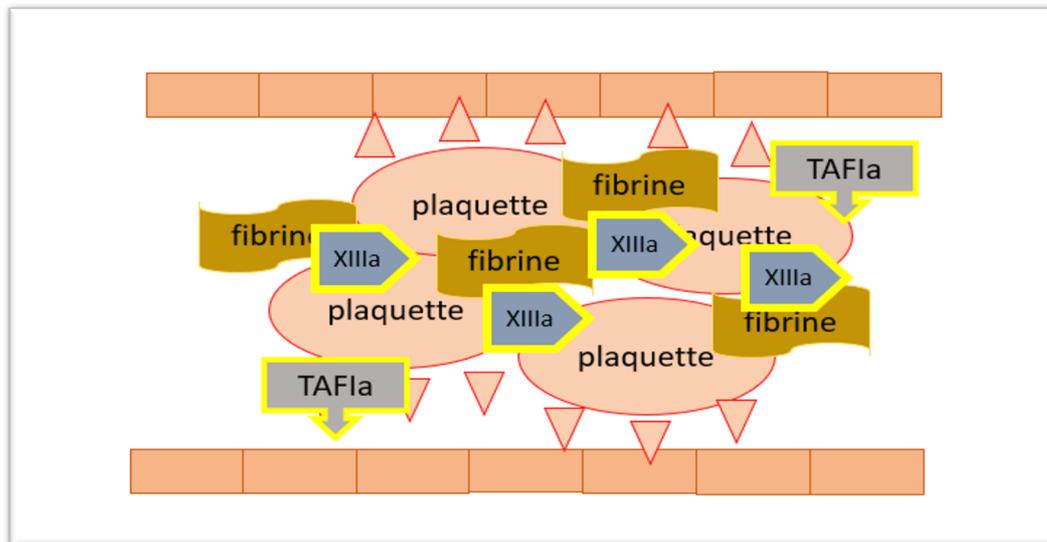


Figure 5 : Formation clou plaquettaire

I.1.2.4. Système de régulation antithrombotique

La formation de caillot doit rester limitée à la zone de la lésion et ne pas se disséminer à tout l'arbre vasculaire. Plusieurs systèmes empêchent cette diffusion (Figure 6 : Système régulateur de la coagulation). Hors de la zone lésée, FIIa est rapidement inactivée par l'antithrombine III (ATIII) ainsi que par la thrombomoduline (TM). TM est une protéine à la surface des cellules endothéliales. Le complexe TM-IIa active la protéine C qui bloque les facteurs Va et VIIIa. Le complexe FIIa est limité par son inhibiteur circulant (TFPI, tissue factor pathway inhibitor). Cet inhibiteur est produit par l'endothélium pour inhiber rapidement tout complexe circulant en-dehors de la zone lésée. A plus long terme, la fibrinolyse assure la dégradation progressive des amas de fibrine et la résorption du thrombus. Il s'agit d'un clivage de la fibrine en fragments non actifs (D-dimère) par la plasmine. Cela se produit par l'action de deux activateurs du plasminogène (PA) : t-PA (tissue plasminogen activator) et u-PA (urokinase plasminogen activator). t-PA est synthétisé par l'endothélium en réponse au thrombus. u-PA, naturellement présent dans le plasma, se lie à un récepteur spécifique (u-PAR). Il active le plasminogène à la surface des cellules, produisant ainsi la plasmine (Figure 7 : Dissolution du clou plaquettaire).

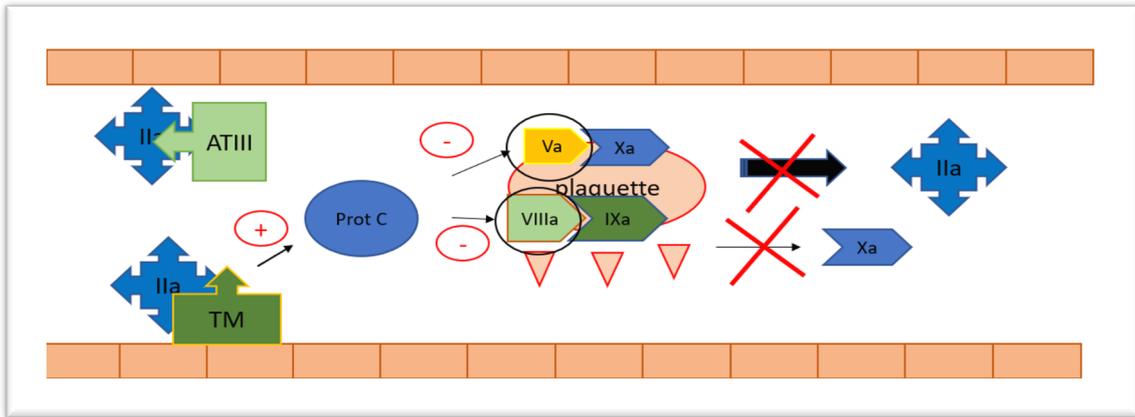


Figure 6 : Système régulateur de la coagulation

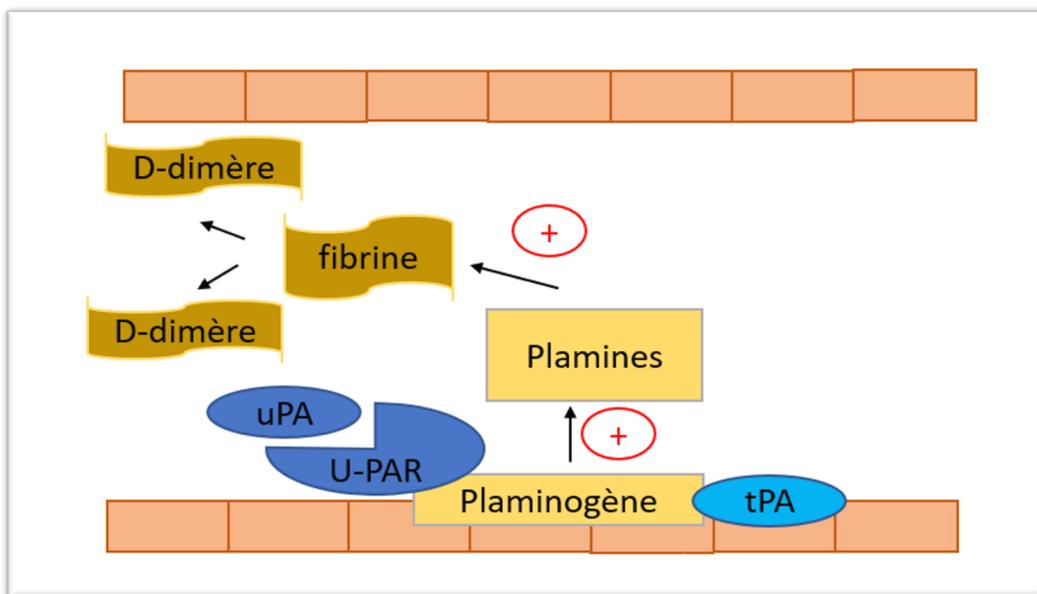


Figure 7 : Dissolution du clou plaquettaire

I.2. Circulation extra-corporelle (CEC)

I.2.1. Historique

Le principe de la CEC est la perfusion artificielle d'un patient avec son propre sang. L'idée de dériver la circulation sanguine débute en 1812 avec la perfusion d'une tête de lapin décapité par le physiologiste français Jean-Jacques Le Gallois. En 1884, Von Frey imagine une machine permettant de dériver le sang, contrôler sa température et remplacer le bloc cœur-poumon. Hooker, en 1915, monte pour la première fois ce dispositif. Il s'agissait d'un disque de caoutchouc où le sang se répartissait sur un film oxygéné. Ce dispositif n'était pas fonctionnel à cause de la coagulation du sang. La découverte de l'héparine en 1916 permettra le contrôle de la coagulation. La première machine fonctionnelle de CEC est

utilisée chez l'animal en 1937 et en 1953 chez l'humain. Elle est réalisée par John Heysham Gibbon.

I.2.2. Description

Le but de la machine est triple : assurer une perfusion systémique, assurer les échanges gazeux et maintenir une température physiologique. Une machine de CEC est présentée en Figure 8 : Technique de CEC.

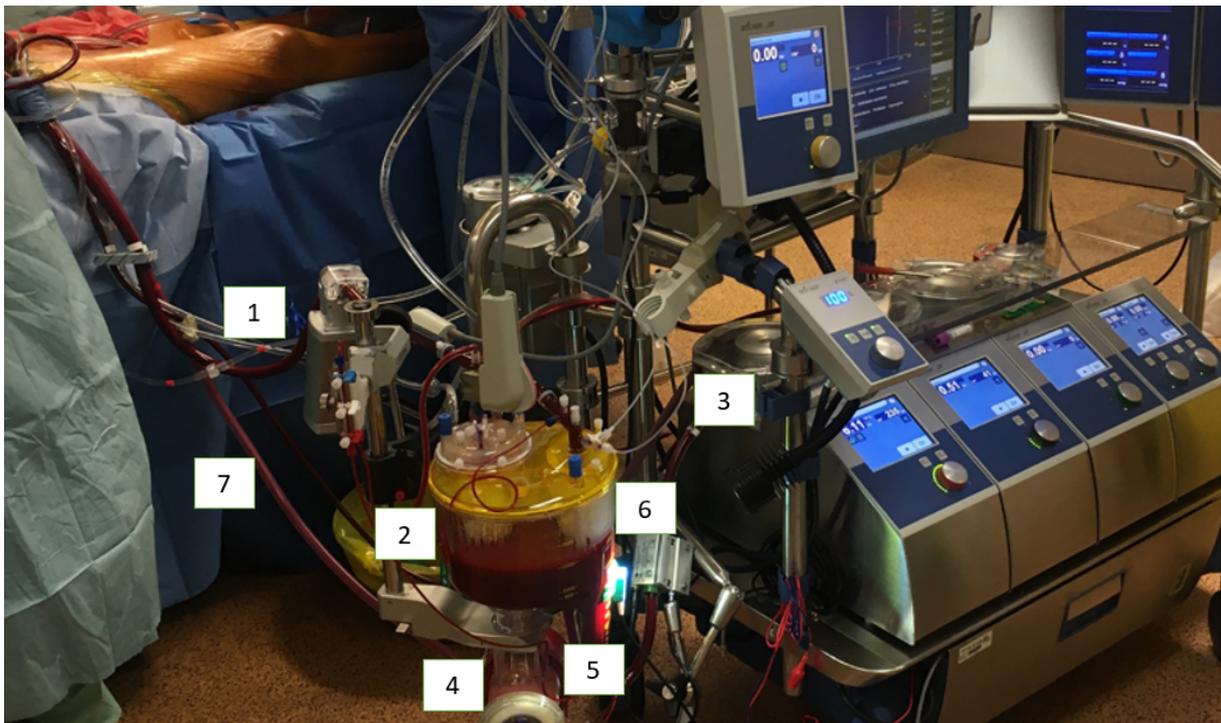


Figure 8 : Technique de CEC

- | | |
|---------------------------------|-----------------------|
| 1 – Canule de drainage veineuse | 2 – Réservoir veineux |
| 3 – Pompe | 4 – Oxygénateur |
| 5 – Echangeur de chaleur | 6 – Filtre |
| 7 – Canule artérielle | |

Le sang du cœur est capté au niveau de l'oreillette droite ou des veines caves. Il est drainé via une large canule vers un réservoir veineux par gravité ou un **système d'aspiration**. Le système d'aspiration permet de réguler le flux sanguin circulant, ce qui évite les surdistensions des cavités cardiaques et la tension pariétale. La vacuité des cavités en cours de chirurgie, facilite le travail du chirurgien. Le sang veineux drainé dans le réservoir **est aspiré par une pompe à galet**, utilisant une force mécanique. La pompe pousse le sang sur un **oxygénateur**. Il s'agit d'une membrane ayant trois fonctions : transférer l'oxygène de la source externe dans le sang, éliminer le CO₂ et introduire un gaz d'anesthésie à l'aide d'un vaporisateur. On peut régler la fraction délivrée d'oxygène (FiO₂) et le débit de gaz frais qui modifie la pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂). Cet oxygénateur est couplé à un **échangeur de chaleur**. Il s'agit de bac comprenant de l'eau de température modulable. Il permet de provoquer une hypothermie et un réchauffement ou de maintenir la température

corporelle. Le sang est ensuite réinjecté au niveau de l'aorte ou dans une artère périphérique.

I.2.3. Impact de la CEC sur l'hémostase

La CEC entraîne la formation de thrombine, une consommation des facteurs de coagulation, un épuisement des plaquettes et une activation de la fibrinolyse. Plusieurs mécanismes rentrent en compte dans ces phénomènes : le contact avec des surfaces étrangères, avec l'air, l'hypothermie, l'hémodilution, les lésions traumatiques liées à la pompe et aux aspirations et un syndrome inflammatoire systémique. Tous les matériels étrangers par lesquels passe le sang entraînent des modifications de la coagulation.

Les canules : leur présence provoque des lésions endothéliales. Elles entraînent une hypercoagulabilité du sang par la libération du FT. De plus elles peuvent déformer les globules rouges, diminuer l'agrégation plaquettaire, et libérer des cellules inflammatoires.

Une perte de température corporelle est liée à la dérivation de sang en dehors du corps. Le corps humain est habituellement autour de 37 °C. Cette température est maintenue en partie par la circulation sanguine. La perte de température peut entraîner une hémolyse par la formation d'agglutinines froides pour certains patients. L'hypothermie altère les cinétiques enzymatiques, induit une thrombopathie par atteinte des glycoprotéines des membranes plaquettaires et accroît la fibrinolyse (12).

L'oxygénateur présente un risque majeur d'embolie gazeuse. De plus, il peut entraîner des traumatismes des cellules sanguines et des protéines circulantes par son action. Ce phénomène aboutit à une hémolyse, une dysfonction plaquettaire, une perte de facteurs de coagulation et une réaction inflammatoire.

Une dilution est réalisée dans le circuit à partir de cristalloïde visant un hémocrite (Ht) entre 24-28% pour éviter une trop grande viscosité sanguine pendant la CEC. Le liquide d'amorçage de la pompe, « priming », nécessaire à l'initiation de la CEC induit spontanément cette dilution. Une dilution trop importante peut avoir des conséquences néfastes. Une augmentation de la morbi-mortalité, des troubles cognitifs, et des dégradations de la fonction rénale est rapportée, lors de dilution sanguine inférieure à 23% (13–16).

La pompe entraîne une déformation des hématies, créant une hémolyse. Celle-ci est proportionnelle aux forces de cisaillement endurées par les éléments du sang, au gradient de pression (entre l'entrée et la sortie de la pompe) et à la durée de la CEC.

Des aspirations sanguines sont réalisées pendant la CEC. Le sang perdu lors de la chirurgie est récupéré par un système aspiratif directement lié à la pompe de CEC. Celle-ci ainsi que les canules créent des lésions endothéliales et provoquent une déformation des globules rouges. De même, une aspiration placée dans les cavités cardiaques gauches permet de décharger ces cavités et cause les mêmes lésions. Elles sont la source principale d'hémolyse, de dénaturation protéique, de micro-embolies, d'embolies gazeuses, de perte de plaquettes, de troubles de la coagulation et d'activation du syndrome inflammatoire (6,17).

Un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) est lié à la CEC. Il s'agit d'une tentative de défense de l'organisme vis-à-vis d'agents agresseurs. Le SRIS se déclenche dans les premières minutes de la CEC et peut perdurer jusqu'au 5ème jour postopératoire (18). Il est dû au contact du sang avec des matériaux exogènes. FXII s'active

dans ces conditions. FXIIa entraîne la transformation la prékallikréine circulante en kallikréine. La kallikréine active les bradykinines. Les bradykinines formées permettent la vasodilatation locale et la perméabilité vasculaire. Il s'agit des premières réactions de l'inflammation. La kallikréine active aussi FXIa. FXIa est au centre de la formation de thrombine dans la voie intrinsèque. Mais le circuit extra-corporel ne possède pas d'endothélium pour limiter ces différentes réactions. Le SRIS peut donc prendre une ampleur excessive et se distribuer dans tout l'organisme (Figure 9 : SRIS).

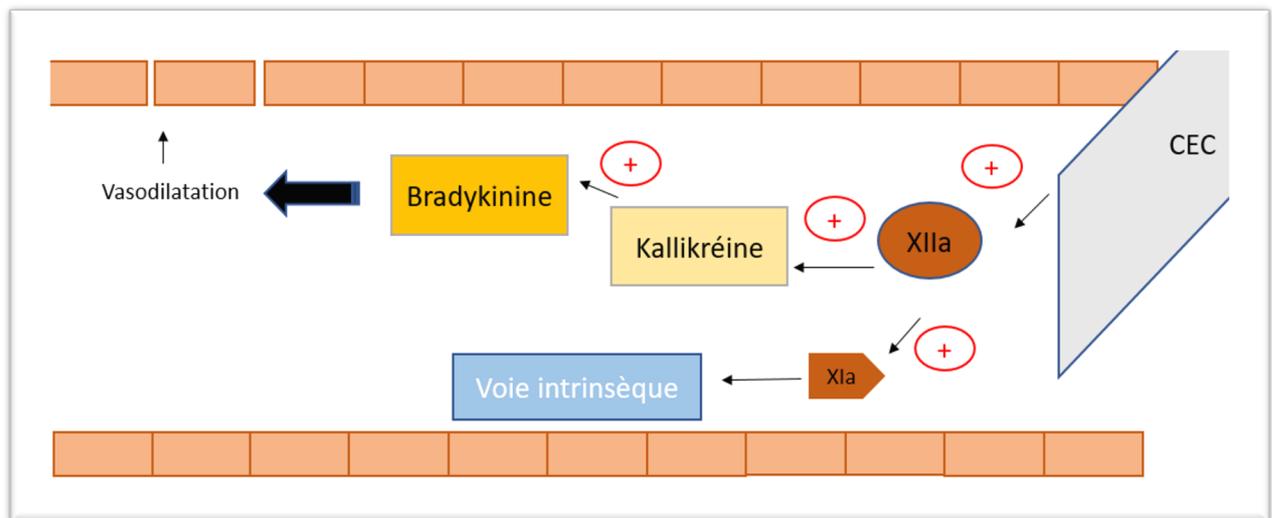


Figure 9 : SRIS

I.2.4. Solutions apportées

Concernant le trouble de la coagulation, une anticoagulation du circuit permet d'éviter les thromboses. La tendance actuelle est en faveur d'une gestion de la coagulation peropératoire fondée sur un protocole et basée sur des examens biologiques (goal-directed blood management) (19). L'héparine non-fractionnée (HNF) est utilisée en CEC pour sa facilité d'utilisation et sa réversibilité par la protamine.

Pour les **canules**, afin d'améliorer la biocompatibilité, des membranes de phospholipide sont utilisées.

Les échangeurs thermiques empêchent les gaz dissous de passer en phase gazeuse. Ce phénomène limite le risque d'embolie gazeuse. Le maintien de la température corporelle permet de garder l'homéostasie physiologique du corps. Il réduit le risque d'hypocoagulation du sang et de formation d'agglutinine froide.

Un filtre est mis en place pour éliminer les particules pro-coagulantes qui pourraient emboliser et pour supprimer tout risque d'embolie gazeuse artérielle.

La dilution diminue la viscosité sanguine et améliore ainsi la microcirculation en hypothermie. La cardioplégie protège le myocarde de l'ischémie pendant le temps de clampage.

L'hémofiltration corrige deux inconvénients majeurs de la CEC : l'excédent liquidien et le syndrome inflammatoire. Elle peut être réalisée grâce à un appareil constitué de fibres semi-perméables à micropores contenues dans un cylindre de la CEC. Le système repose sur le principe de la convection et de la pression hydrostatique. Le diamètre des pores permet de conserver les plaquettes, l'albumine et les facteurs de coagulation mais d'éliminer les médiateurs inflammatoires hydrosolubles (TNF, IL-6, IL-8, IL-10) et le complément (C3a, C5a).

I.3. Système de transfusions de sang autologue

Le sang perdu lors de la chirurgie peut être récupéré, nettoyé et réinjecté au patient par des systèmes de transfusion autologue, tels que le Cell Saver®.

Le Cell Saver®, est un appareil permettant la récupération des pertes sanguines du patient sans passer par le circuit de CEC. Le but est de transfuser le patient avec ses pertes sanguines. Cette technique permet de limiter les problèmes concernant la compatibilité de culots globulaires et sa disponibilité est quasi-immédiate (20). Le sang aspiré sur les champs chirurgicaux est recueilli dans un réservoir avec du sérum hépariné. Il est ensuite centrifugé, ce qui permet la séparation d'un côté des hématies, et de l'autre, du plasma et des débris cellulaires. La machine permet de délivrer des hématies avec un hématoците aux alentours de 50% (21) (Figure 10 :). Le culot d'autotransfusion généré par le Cell Saver® ne contient théoriquement ni plaquettes, ni facteurs de coagulation, ni héparine. Il est important de préciser que la présence d'héparine dans ce culot ne peut être recherchée par un test fonctionnel (TCA ou activité antiXa) de routine en l'absence de facteur et de plaquette.

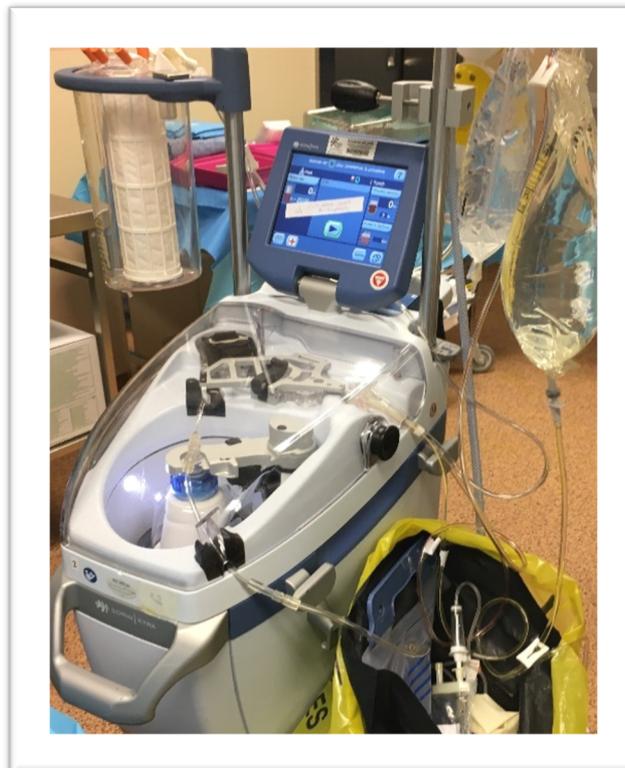


Figure 10 : Cell Saver®

I.4. Héparine non fractionnée

L'héparine a été découverte en 1916 par Geai McLean. Etudiant en deuxième année de médecine, il isole un anticoagulant liposoluble d'un tissu hépatique canin. Il existe différents types d'héparine : héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (HBPM), danaparotide (origine animale) et fondaparinux (produit de synthèse).

I.4.1. Production de l'héparine non fractionnée

Dès 1940, la fabrication d'héparine de façon reproductible était possible par différentes procédures. L'HNF est produite par purification et non par synthèse (22). Elle peut théoriquement être produite à partir du poumon de bœuf mais elle est produite principalement à partir de la muqueuse du tissu intestinal de porc (23). Il s'agit d'un mélange hétérogène de polysaccharides (glycosaminoglycane) (poids moléculaire 8'000-30'000 Da). Sa fabrication est soumise aux Bonnes Pratiques de Fabrication Européenne, permettant d'avoir un produit similaire selon le lieu de sa fabrication. Deux établissements produisent ce médicament en France (ASPEN, ex-Glaxo Wellcome Production, et Sanofi Chimie) (Annexe 1). Cependant la consommation en France est supérieure à la production. De ce fait, une importante part de l'héparine utilisée en France provient d'autre pays, principalement la Chine (24).

I.4.2. Pharmacocinétique

L'HNF est inactive par voie orale car non résorbée par la muqueuse digestive, (poids moléculaire 8'000-30'000 Da). Elle est donc administrée par voie veineuse pour l'héparine sodique ou par voie sous-cutanée pour l'héparine calcique (Calciparine®). L'héparine est éliminée pour une grande part par fixation sur les protéines et les cellules endothéliales et macrophages et pour le reste par élimination rénale (25). La demi-vie biologique varie en fonction de la dose administrée, elle est d'environ 90 minutes (26)(27).

I.4.3. Pharmacodynamie

C'est en 1970, que le mécanisme d'action de l'héparine a été élucidé. La molécule d'héparine se lie à l'antithrombine III (AT III). Cette liaison est à l'origine de l'activité anticoagulante de l'héparine. La séquence pentasaccharidique à l'origine de la liaison de l'héparine et de l'antithrombine a été découverte en 1980. L'antithrombine III liée à l'héparine, accélère l'inhibition des facteurs IIa et Xa, et accessoirement IXa, XIa et XIIIa, (28). L'héparine potentialise donc cette réaction, de 700 à 4.000 fois (26). A l'inverse, en l'absence de quantité suffisante d'AT III, l'action de l'héparine ne peut pas être optimale. L'effet anticoagulant de l'HNF est très variable à cause d'une forte liaison à d'autres protéines, aux macrophages, aux plaquettes et à l'endothélium contrairement aux autres héparines (29). A cause de la variation interindividuelle de son effet, l'HNF requiert donc un monitoring constant. Son activité anticoagulante est bien corrélée au TCA (temps de céphaline) et à l'ACT (activated clotting time).

I.4.4. Intérêt pour la CEC

L'HNF est le produit de choix pour l'anticoagulation durant une CEC. Effectivement l'HNF est l'inhibiteur de thrombine le plus utilisé en CEC pour sa facilité d'administration, sa réversibilité par la protamine, et la possibilité de mesurer son activité avec des tests de coagulation, temps de céphaline activée (TCA), activité anti-Xa ou encore par l'ACT. Bien

qu'il présente une relation quasi linéaire avec le taux d'héparine sérique, l'ACT, n'est pas spécifique pour cette dernière (30).

I.4.5. Inconvénient

L'HNF est incapable d'inhiber la thrombine liée à la fibrine dans un thrombus. La thrombine située dans les microthrombi formés sur les surfaces artificielles est hors d'atteinte de l'héparine. Il arrive aussi que certains patients présentent une résistance à l'héparine le plus souvent en rapport avec un déficit en anti-thrombine III.

En cas de résistance à l'héparine il faut suivre l'algorithme suivant (31) :

- Débuter par une augmentation des doses d'héparine, sans dépasser une héparinémie > 4 U/mL. Au-delà de cette limite, une augmentation de l'héparine n'a plus d'effet.
- Utiliser des plasmas frais décongelés (PFC) : ils contiennent de l'AT III, ou utiliser des perfusions de concentré d'antithrombine. L'attitude la plus logique est de doser l'AT III et de ne donner du concentré d'antithrombine que lorsque le taux est bas. S'il est normal, une augmentation du dosage d'héparine suffit le plus souvent (26).

Le rebond héparinique est une hypocoagulabilité survenant après une neutralisation correcte de l'héparine. Elle est liée à la réapparition d'héparine dans le sang circulant par la mobilisation d'héparine séquestrée dans le système réticulo-endothélial ou par une neutralisation incomplète de l'héparine par administration secondaire de produits sanguins contenant de l'ATIII (PFC).

I.5. Antithrombine III

L'antithrombine III est produite par le foie. Cette protéine agit dans la régulation de la coagulation. Il peut exister une diminution de l'antithrombine III dans le sang liée à différents mécanismes :

- Défaut de production lié à un déficit génétique constitutionnel en antithrombine III ou une insuffisance hépatique.
- Surconsommation en rapport avec l'héparine prise de façon prolongée, une thrombose veineuse, une Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) ou une prise d'oestrogénostatifs (pilule contraceptive).
- Élimination augmentée lors d'un syndrome néphrotique.

Une quantité insuffisante en AT III peut entraîner une résistance à l'action de l'héparine.

L'AT III est également dotée de propriétés anti-inflammatoires indirectes en agissant sur la production de prostaglandines. La consommation importante d'AT III au cours d'une héparinisation complète peut activer les cellules de la lignée blanche et contribuer à la cascade inflammatoire après une CEC (32).

I.6. Protamine

La protamine a été découverte en 1936. C'est un mélange hétérogène de polypeptides cationiques dérivé du sperme et des gonades de certains poissons. Son poids moléculaire est d'environ 4500 daltons et son constituant le plus important est la n-protamine, un peptide de 32 acides aminés. Cet agent est connu pour son utilisation à des fins de neutralisation de l'HNF, depuis les années 1960 et bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC) (33,34).

I.6.1. Pharmacodynamie

La protamine possède deux sites actifs : l'un neutralise l'héparine, l'autre exerce un discret effet anticoagulant. En présence d'héparine, elle dissocie l'héparine de l'antithrombine III et s'associe à l'héparine pour former un sel stable inactif (Figure 11 : Neutralisation de l'héparine par la protamine) ; il faut 1mg de protamine sulfate afin de neutraliser 100 UI d'HNF.

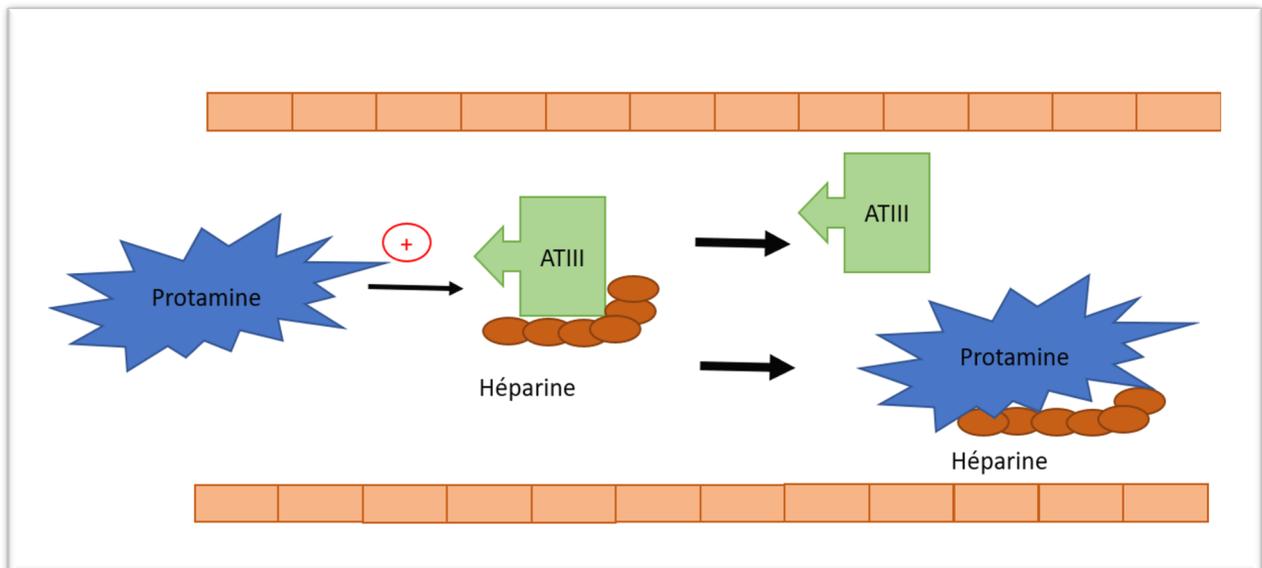


Figure 11 : Neutralisation de l'héparine par la protamine

I.6.2. Inconvénient

La protamine lorsqu'elle est sous dosée, peut entraîner un rebond héparinique par libération de l'héparine des liaisons aux protéines. Ce phénomène pourrait contribuer aux saignements post-opératoires et à l'augmentation des besoins transfusionnels. Son dépistage est difficile par l'absence de définition claire expliquant le phénomène et de test de dépistage (35). La protamine possède son propre effet anticoagulant (33). Cela peut induire un défaut de coagulation en cas d'excès de protamine par rapport à l'héparine circulante. Ce risque est toutefois limité, notamment par la demi-vie de l'héparine dans le sang, plus longue que celle de la protamine. La demi-vie de la protamine est de l'ordre de quelques minutes (36). Les doses nécessaires pour obtenir cet effet anticoagulant sont au moins de deux à trois fois celles utilisées en pratique courante (37). L'effet de la protamine est variable en fonction du nombre de charges positives ou du type d'héparine. La protamine neutralise plus facilement l'activité IIa de l'héparine que son activité anti-Xa. L'héparine de porc, par exemple,

possédant une activité Xa plus importante, serait plus difficile à antagoniser que l'héparine de bœuf.

La protamine a aussi des effets indésirables immédiats, touchant entre 1 à 13% des patients après CEC, de la libération d'histamine, entraînant une vasodilatation, à la réaction anaphylactoïde en passant par la réaction allergique médiée par les IgE (37–39). La vitesse de perfusion de la protamine est directement liée à la vitesse de libération de l'histamine, d'où la préconisation d'une vitesse d'injection de 5 à 10 mg/kg en 4 à 5 minutes (soit 500 à 1000 UI/kg en 4 à 5 minutes) (33).

L'allergie médiée par les IgE est liée à une sensibilisation qui se rencontre chez les sujets préalablement traités, lors d'une chirurgie cardiaque antérieure, ou diabétiques traités par de l'insuline NPH (neutral protamine hagedorn). Ce phénomène peut tout de même survenir chez les patients naïfs de toute exposition antérieure au sulfate de protamine mais allergiques aux poissons ou chez les hommes vasectomisés.

Les effets liés à la formation du complexe héparine-protamine peuvent engendrer une activation directe du complément (C4a) à l'origine de la réaction anaphylactoïde. Ce complexe peut aussi entraîner une libération de thromboxane A2 à l'origine d'une vasoconstriction pulmonaire aiguë.

Il n'y a pas consensus sur la dose optimale de protamine nécessaire à la neutralisation. Différents protocoles existent (33) : dose fixe de protamine, injection lente jusqu'à apparition de caillot dans le champ opératoire, en fonction de la dose initiale ou de la dose totale d'héparine. Actuellement, l'héparinémie résiduelle est évaluée à partir d'une courbe dose-réponse de l'Activated clotting time (ACT) en fonction de l'héparine et la dose de protamine est évaluée en fonction d'un rapport protamine/héparine (23). L'administration de protamine est débutée à l'ablation de la canule aortique. Parfois, elle est débutée dès la décanulation veineuse de l'oreillette droite. De cette façon on évite l'hémorragie lors de la décanulation artérielle et on évite la formation de thrombus dans l'aorte. A la fin de cette injection, le sang n'est plus récupéré par le circuit de CEC mais seulement par le Cell Saver®.

I.7. Monitoring de la coagulation

I.7.1. Les examens de laboratoire TCA

Le Temps de Céphaline plus Activateur (TCA) mesure l'efficacité de la voie intrinsèque et de la voie commune de la coagulation. Il correspond au temps nécessaire au plasma pour coaguler dans un tube à essai après addition de céphaline et d'un activateur.

Le TCA est souvent utilisé comme point de départ, lors de l'exploration biologique de la cause d'un saignement ou d'un épisode thrombotique. Mais il est prescrit le plus souvent pour surveiller et adapter un traitement par héparine standard. Il ne mesure pas directement les anticoagulants utilisés mais leur effet sur la coagulation sanguine.

Lorsque l'échantillon met plus de temps que la normale pour coaguler, le TCA est dit « allongé ». Lorsque le TCA est allongé et qu'il n'y a pas de thérapeutique anticoagulante, le TCA est refait sur un mélange à parties égales entre plasma normal et plasma du patient. Cela permet de faire la différence entre un déficit en facteur de la coagulation ou la présence d'un inhibiteur. En cas de déficit en facteur, l'ajout de plasma à celui du patient permet de

corriger le déficit en facteur de coagulation, s'il n'est pas corrigé, on peut soupçonner la présence d'inhibiteurs spécifiques.

Dans le cadre de la chirurgie cardiaque il est demandé en bilan préopératoire pour dépister une tendance au saignement, du fait de risque important de pertes sanguines. En péri opératoire le suivi du TCA permet d'ajuster le traitement de l'héparine standard. Le TCA est prescrit à intervalles réguliers pour surveiller le degré d'anticoagulation.

Un allongement du TCA non volontaire peut être dû à différents problèmes (40) :

- Technique, avec un échantillon insuffisant : il doit y avoir un volume de sang prélevé suffisant dans le tube. Le ratio sang sur anticoagulant du tube doit être égal à 9 :1.
- Des prélèvements coagulés. Le processus de coagulation consomme certains des facteurs de la coagulation.
- A l'inverse des prélèvements comprenant trop d'héparine, cela peut arriver quand le sang est recueilli à partir de cathéters posés à demeure et qui sont héparinés.
- Hémococoncentration, des patients avec un hématicrite élevé qui peuvent avoir un allongement du TCA.

I.7.2. Activité Anti-Xa

L'analyse de l'Anti-Xa permet de mesurer l'effet de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou de l'héparine non fractionnée (HNF) dans le sang. En effet, l'action de l'héparine interfère avec le processus de coagulation par accélération de l'inhibition des facteurs de coagulation, notamment les facteurs Xa et IIa (thrombine).

Des mesures de l'activité anti-Xa sont parfois prescrites pour suivre un traitement par l'héparine non fractionnée (HNF) et l'ajuster, bien que le test principal utilisé pour la surveillance d'un traitement par l'HNF soit actuellement le TCA (41). L'activité anti-Xa peut être utilisée pour surveiller le traitement de certains patients qui présentent une « résistance à l'héparine », ils ne réagissent pas comme prévu vis-à-vis de l'HNF, ou qui ont une affection sous-jacente ou un ou des facteurs de perturbation qui modifient le résultat du test du TCA.

Les résultats d'activité anti-Xa doivent être évalués en tenant compte du type d'héparine que la personne reçoit (HNF ou HBPM, et le type d'HBPM), du temps de recueil des échantillons, et de la maladie pour laquelle la personne est traitée. Les résultats de différents laboratoires peuvent ne pas être comparables. Les zones thérapeutiques de référence peuvent varier en fonction de l'héparine utilisée et du laboratoire qui effectue le test.

En chirurgie cardiaque, les résultats de l'anti-Xa sont perturbés du fait de l'activation de la coagulation et des saignements excessifs.

I.7.3. Activated clotting time (ACT): test de la cascade coagulation in vitro

L'ACT est un test de la cascade de coagulation in vitro utilisable au bloc opératoire sur sang total. Il est basé sur le temps d'obtention du plateau de la courbe de désintégration de la coagulation par la célite. L'ACT est utilisé pour quantifier l'effet de l'héparine ; bien qu'il soit très sensible, il est peu spécifique (39). Il est dosé à partir de machines utilisables au bloc opératoire. Notre établissement utilise le Hepcon/HMS® (Medtronic, France). (Figure 12 : Appareil HMS).

Le test se réalise en mettant le sang du patient à 37 °C au contact avec un activateur de la voie intrinsèque. On mesure alors le temps nécessaire à la coagulation du sang.

La valeur de l'ACT normale est située entre 80 et 120 secondes. La valeur ACT minimale nécessaire pour éviter des problèmes thrombotique ou hémorragique en CEC est toujours discutée, mais une valeur > 450 secondes est standard, et une valeur de > 250 secondes pour les circuits pré-héparinés est souhaitée (23). Le sang du patient est alors analysé et l'appareil préconise une dose d'héparine à injecter au patient. Si l'ACT est < 400 secondes (ou < 250 secondes en circuit pré hépariné), il est recommandé de ne pas commencer la CEC sans ajouter une dose supplémentaire d'héparine (5'000 – 10'000 UI). Les tests sont réalisés 3 minutes après les injections d'héparine.

Si l'ACT est bien corrélée avec l'activité Xa avant la CEC, la corrélation s'abaisse durant la CEC car l'ACT est sensible à l'hypothermie, au taux de plaquettes, à la dysfonction plaquettaire, à l'hémodilution puis à l'excès de protamine.

En fin de procédure, le dosage de l'ACT peut permettre de prédire une dose de protamine nécessaire pour antagoniser l'héparine injectée. Malheureusement, la relation entre le taux d'héparine et l'ACT post-CEC est non-linéaire et peu performante. Le dosage de l'héparinémie du patient sous-estime les quantités réelles d'héparine (rapport protamine/héparine 0.5-0.8/1), et ne prend pas en compte l'action de la protamine sur la fibrinolyse et la dysfonction plaquettaire (36).

I.7.4. Système de gestion de l'hémostase HMS

Le HMS Plus est un système multicanaux à microprocesseur pour mesurer in vitro la sensibilité à l'héparine, la concentration d'héparine est mesurée par Activated clotting time, ACT. Cette analyse est réalisée à partir du sang du patient transféré grâce à des pipettes sur des cartouches de réactifs à usage unique.

Les informations fournies à l'utilisateur par le HMS Plus incluent :

- Indication in vitro de la réponse à l'héparine à l'aide de cartouches dose-réponse à l'héparine (HDR).
- Mesure de l'héparine d'après le protocole de dosage, le volume sanguin du patient et les paramètres du circuit extracorporel.
- Mesure quantitative et évaluation fonctionnelle simultanées de l'héparine à l'aide des cartouches de concentration d'héparine (HPT) et de temps de coagulation activé (HR-ACT).
- Calcul de l'héparine supplémentaire requise pour maintenir le patient à une concentration prédéfinie.
- Dose de protamine nécessaire pour inverser l'effet de l'héparine.

Ces informations permettent une diminution des pertes sanguines au bloc opératoire, des transfusions, et de reprises chirurgicales (40,41)

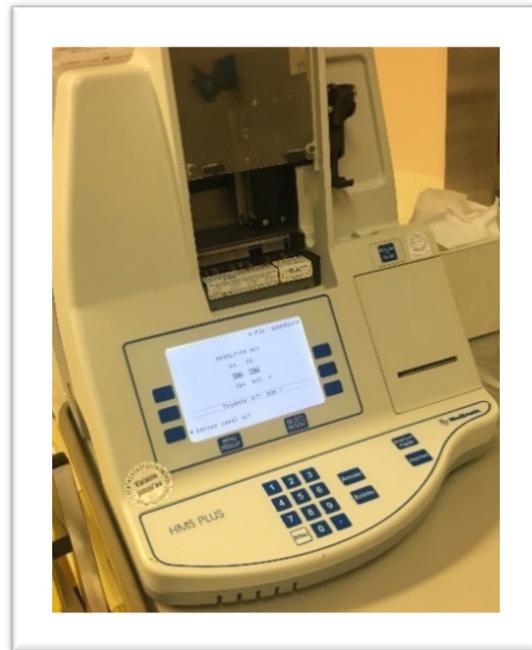


Figure 12 : Appareil HMS



Figure 13 : Exemple résultat HMS

I.7.5. Quantra

Le Quantra permet une évaluation rapide, en moins de 15 minutes, de la coagulation en peropératoire. Le système Quantra QPlus est destiné à un usage diagnostique in vitro. Il utilise une estimation sonore de l'élasticité par résonance (SEER) Sonorheometry, mesurant le cisaillement du sang total pendant la coagulation à partir de cartouche QPlus.

Il mesure en temps réel l'élasticité du caillot en cours de formation par ultra-sons, en analysant les paramètres suivants :

- CT (Temps de coagulation)
- CT Héparinase (Temps de coagulation avec Héparinase)
- CTR (Temps de coagulation ratio, rapport du CTH et du CT)
- CS (rigidité globale du caillot – clot stiffness)
- PCS (Contribution des plaquettes à la rigidité du caillot)
- FCS (Contribution du fibrinogène à la rigidité du caillot)

Il permet ainsi une analyse simple et rapide de la coagulopathie du patient en situation peropératoire. Son utilisation est validée en chirurgies cardiovasculaire ou orthopédique majeures.

L'indication à utiliser une mesure viscoélastique peropératoire est la présence de saignement anormal clinique indiqué par le chirurgien. Cette classe d'appareil permet de détecter les anomalies les plus fréquentes en fin de procédure de CEC : héparine résiduelle, hypofibrinogénémie, anomalie plaquettaire, diminution des facteurs de coagulation, afin de réaliser un traitement adapté et spécifique.



Figure 14 : Appareil Quantra plus

II. Etude rétrospective sur la fréquence des troubles de la coagulation.

II.1. Méthode

II.1.1. Recueil des anomalies de l'hémostase

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et monocentrique des cas d'anomalies de l'hémostase survenues en période per et postopératoire précoce lors de chirurgie cardiaque effectuées au CHU de Limoges et admis en service de Réanimation Cardiothoracique au cours de la période du 1er février 2018 au 7 février 2020.

Nous avons inclus l'ensemble des patients présentant un rapport Malade/Témoin du TCA supérieur à 3 malgré une antagonisation de l'héparine sur les bilans des premières 24 heures postopératoires. Ces cas étaient dépistés à partir du logiciel ICCA de prescriptions médicales et réalisées par le service informatique en concertation avec la société Phillips. Les assistances circulatoires sur indication médicale (infarctus du myocarde, choc cardiogénique toxique...), les chirurgies non cardiaques (néphrectomies sous CEC, chirurgie vasculaire majeure), les coagulopathies innées ou acquises étaient exclues de l'analyse. Lors de la pose d'une assistance circulatoire en postopératoires immédiat de chirurgie cardiaque, il persiste une indication à retrouver une coagulation normale ; aussi, ces assistances n'étaient pas exclues. Enfin, nous avons exclu comme « anomalies du TCA non ciblée » les patients pour lesquels les anomalies de l'hémostase précédaient l'intervention et n'étaient pas retrouvées en postopératoire (traitement anti-coagulant préopératoire). L'objectif principal de cette analyse était d'établir la fréquence des anomalies de l'hémostase inattendues sur la période étudiée. Les objectifs secondaires étaient d'établir des facteurs de risque de cette coagulopathie et de mettre en évidence une éventuelle morbidité associée.

Les caractéristiques démographiques (âge, sexe, IMC), les antécédents de chirurgie cardiaque, de diabète et d'hypertension, la fonction rénale, le caractère urgent de la chirurgie, les doses de protamine et d'héparine initiales ainsi que les doses totales d'héparine, la numération de formule sanguine et l'hémostase préopératoire (hémoglobémie, taux de plaquettes, de fibrinogène, TP et TCA) étaient recueillies. Ces données étaient comparées avec les données de la base EPICARD comprenant la majorité des interventions cardiaques du service durant la période étudiée après soustraction des patients étudiés.

II.1.2. Présentation des statistiques.

Les résultats sont exprimés en fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles et en médiane et écarts interquartiles pour les données quantitatives. Une valeur de $p < 0.05$ est considérée significative. Les comparaisons de fréquence sont effectuées par test exact de Fischer et les variables quantitatives sont comparées par test de Mann-Whitney.

Les valeurs aberrantes de transfusion massive des patients présentant des complications hémorragiques majeures de nature chirurgicale étaient exclues.

II.1.3. Aspect éthique

Selon la réglementation française (Article L.1121-1 paragraphe 1 et R1121-3 Code de la Santé Publique), aucun consentement ou d'approbation par un comité d'éthique n'est

nécessaire pour l'extraction de données anonymes de dossiers médicaux et la réalisation d'une évaluation des pratiques. Le protocole de l'étude a toutefois été soumis et approuvé par le Comité d'éthique de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (IRB 00010254 - 2020 – 042) (Annexe 2).

II.1.4. Documents Annexes.

Les documents annexes sont disponibles à partir du site :

<https://berenice-tiquet.wixsite.com/website-1>

II.2. Résultats

II.2.1. Population étudiée

Durant cette période, 61 patients hospitalisés aux soins critiques de chirurgie cardiothoracique ont présenté un rapport Malade/Témoin du TCA supérieur à 3 sur le bilan réalisé au bloc opératoire 15 minutes après l'injection de protamine ou à l'admission en secteur de réanimation.

Au total 40 ont été exclus : 6 interventions étaient la pose ou l'ablation d'une assistance circulatoire, 6 interventions étaient une chirurgie non cardiaque, 2 étaient une néphrectomie étendue sous CEC, 2 patients correspondaient à de la cardiologie interventionnelle. L'analyse des dossiers montre que l'augmentation du TCA était pré-opératoire ou post-opératoire retardé pour 24 patients. Finalement 21 patients ont été analysés. Parmi ces patients, on note 3 reprises chirurgicales (14%) dont 2 sont décédés. Ce groupe enregistre 3 décès au total dans l'année qui a suivi l'opération (Figure 15).

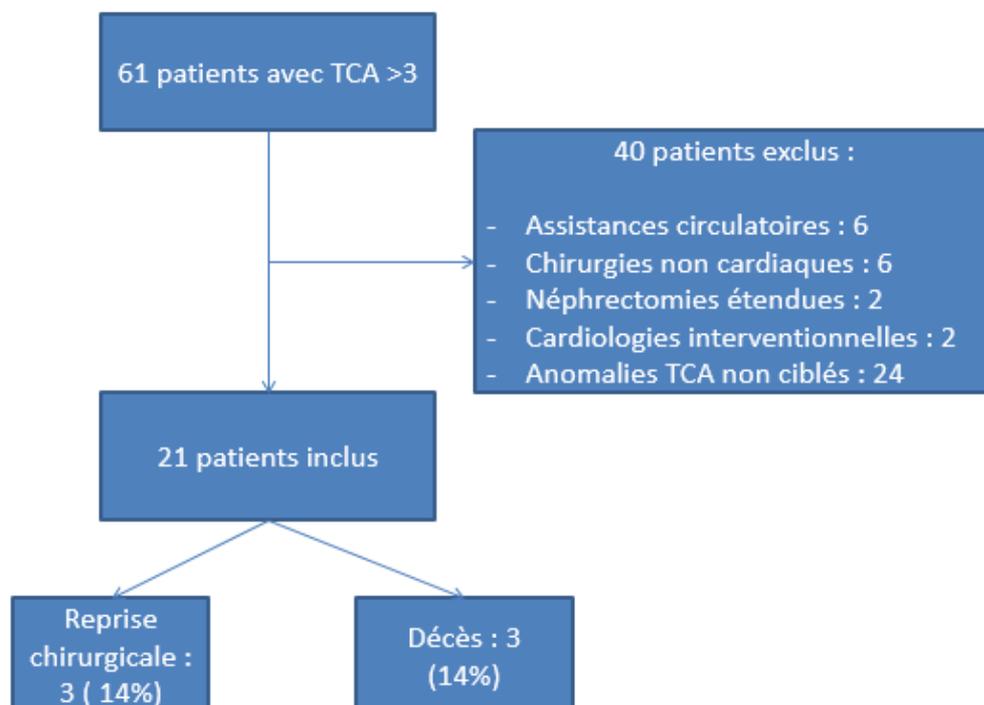


Figure 15 : Flow chart

II.2.2. Fréquence des anomalies sévères de l'hémostase.

Durant la période étudiée, 825 chirurgies cardiaques ont été effectuées. La fréquence des anomalies majeures de l'hémostase (défini par un rapport M/T TCA > 3) était donc de 2.5% des patients. Cependant cette fréquence se répartissait différemment dans le temps. Ainsi la fréquence des perturbations sévères du TCA en chirurgie cardiaque était inférieure à 0.3% en 2018 contre 4.7% en 2019 (Figure 16).

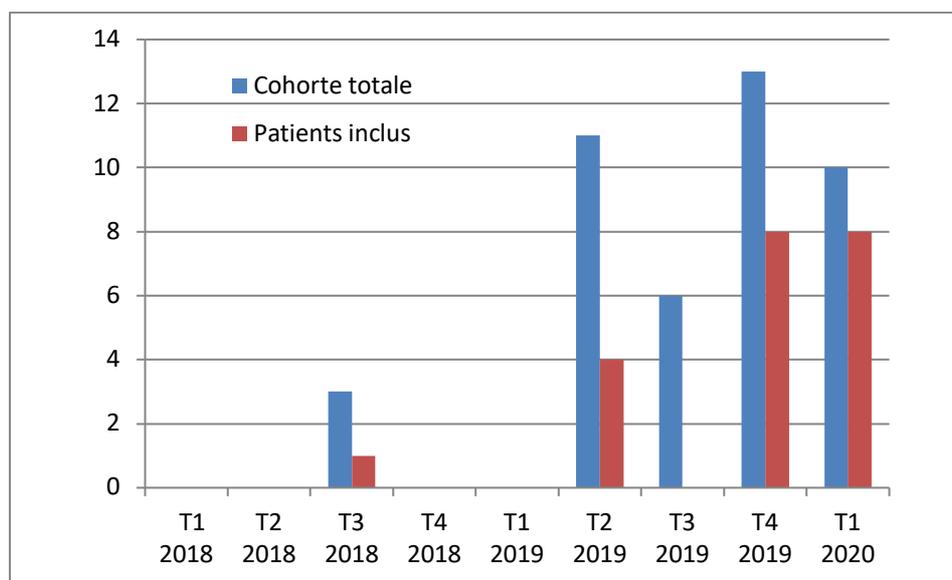


Figure 16 : Répartition des troubles de la coagulation dans le temps
Bleu : patients ayant présenté des troubles de la coagulation. Rouge : patients inclus dans l'étude

II.2.3. Caractéristiques des patients avec augmentation majeure du TCA.

Les patients avec TCA inattendu > 3 avaient un âge médian de 71 ans [61-74], un IMC de 27.5 kg/cm² [24-31], 14 (69%) sujets étaient des hommes. Les patients étaient hypertendus pour 81%, diabétiques pour 28 % et la créatinine préopératoire était de 94 µmol/L [65-118]. Vingt-quatre pourcent d'entre eux avaient comme antécédent une chirurgie cardiaque (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des patients avec anomalie inattendue du TCA en postopératoire immédiat et des patients de la cohorte EPICARD opérés dans notre établissement

Caractéristiques	Anomalies sévères du TCA N= 21	Cohorte EPICARD N = 753	p
Age	71 [61-74]	68 [62-73]	0.38
Sexe			
- Masculin	14 (69%)	587 (78%)	0.28
- Féminin	7 (31%)	166 (22%)	
IMC	27.5 [24-31]	26.4 [24-30]	0.62
Diabète	6 (28%)	117 (16%)	0.13
Créatinine préopératoire	94 [65-118]	84 [72-102]	0.52
HTA	17 (81%)	DND	DND
ATCD de chirurgie cardiaque	5 (24%)	41 (5%)	0.01
Durée de clampage	65 [46-120]	74 [56-98]	0.69
Reprise post op	3 (14%)	73 (10%)	0.45
Décès à 1 an	3 (14%)	DND	DND

DND : Données non disponibles. IMC : indice de masse corporel.

II.2.4. Caractéristiques de la chirurgie des patients présentant une augmentation majeure du TCA.

Au total il y a eu 14 cas de chirurgie avec CEC et 7 sans CEC. Un caractère urgent était présent pour 53 % des cas. La durée des CEC était de 93 minutes [74-145], avec un temps de clampage de 65 minutes [46-120]. Le volume de la cardioplégie pour les CEC était de 1399mL [1056-2307].

Héparine et protamine étaient toujours utilisées pour l'anticoagulation. Parmi les patients bénéficiant d'une chirurgie avec CEC, il était injecté 25000 unités d'héparine en dose initiale [20000-27500], 36615 unités d'héparine totale [33260-52339] durant la CEC et 20500 unités de protamine [16750-25000] en fin de CEC. Le taux de réversion protamine/héparine initiale était de 0.88. Pour les patients bénéficiant d'une chirurgie à cœur battant, la dose d'héparine initiale était de 13750 unités [11875-19375], la dose totale d'héparine de 16250 unités [12500-21250], la dose de protamine de 8000 unités [6275-10000] et le rapport de réversion de 0.52.

Tableau 2. Caractéristiques de la chirurgie

Caractéristiques de la chirurgie	n=21
Chirurgie urgente	(53%)
Type de chirurgie	
PAC	12 (56 %)
Valvulaire	2 (10%)
PAC et valve	1 (5%)
Aorte ascendante	4 (19%)
Myxome	2 (10%)
Nombre de CEC	14 (66%)
Durée de la CEC (minute)	93 [74-145]
Temps de clampage (min)	65 [46-120]
Cardioplégie (mL)	1399 [1056-2307]
Héparine initiale	20000 [15000-25000]
Héparine initiale avec CEC	25000 [20000-27500]
Héparine initiale sans CEC	13750 [11875-19375]
Héparine Total	35420 [22500-47351]
Héparine Total avec CEC	36615 [33260-52339]
Héparine Total sans CEC	16250 [12500-21250]
Protamine initiale	17500 [8750-22750]
Protamine initiale avec CEC	20500 [16750-25000]
Protamine initiale sans CEC	8000 [6275-10000]
Taux de réversion protamine/héparine avec CEC	0.88
Taux de réversion protamine/héparine sans CEC	0.52

II.2.5. Bilan biologique

En pré opératoire, les patients présentaient une légère anémie avec une hémoglobine (Hb) médiane de 12,1g/dL [9,5-13,1], des plaquettes à 223G/L [149-303]. Au niveau de l'hémostase, 6 patients avaient un rapport Malade/Témoin du TCA supérieur à 2, lié à une héparinothérapie préopératoire. Le ratio du groupe était de 1.15 [1 ;2.12] et le TP de 70 % [52 ;86]. La fonction rénale était conservée avec une créatinine médiane à 94 µmol/L [65 ; 117.5] mais 4 patients ont une valeur supérieure à 120 µmol/L. Sept patients ont une C-réactive protein (CRP) supérieure à 5 mg/L. En fin d'intervention, après antagonisation, le rapport M/T du TCA était de 3.4 [3-3.7], s'améliorait à 1.8 [1.3-3.1] au deuxième bilan et se normalisait à 48 h. Le TP n'était pas altéré : 79 % [73-89] (Tableau 3).

Tableau 3. Bilan biologique

Caractéristique biologique	Médiane [Q1-Q3]
Biologie pré op	
TCA ratio	1.15 [1-2.12]
TP	70 [52-86]
Hb	12,1[9,5-13,1]
Plaquettes	222 [149-303]
Créatinine	94 [65 ; 117.5]
CRP >5	33%
Biologie post op	
TCA ratio	3.4 [3-3.7]
TP	79 [73-89]
TCA ration 48h	1.8 [1.3-3.1]

II.2.6. Conséquences des anomalies majeures de coagulation.

- **Reprises chirurgicales** : Seuls 3 patients (14%) sont repris au bloc opératoire dont 2 chirurgies majeures de l'aorte ascendante avec transfusion multiple et CIVD. Un seul patient « de routine » était donc repris au bloc opératoire et 18 patients n'ont pas nécessité de reprise malgré un TCA transitoirement > 3 . Il n'y a pas de différence significative entre ce taux de reprise et celui des patients sans anomalie de l'hémostase.
- **Transfusions** : En excluant les deux patients ayant eu des transfusions multiples, présentant des complications hémorragiques majeures de nature chirurgicale, le nombre moyen de culots de globule rouge transfusés était de 1.7 CGR/patient contre 3.8 CGR/patient sur l'année 2019. Le nombre de Plasma Frais congelé était de 1.2 PFC/patient contre 2.3 PFC/patient en moyenne et le nombre de transfusion plaquettaire de 0.2/patient contre 0.48/patient en moyenne.
- **Mortalité** : Sur les 21 patients, trois ne survivent pas. Pour le premier patient, une intervention de Bentall avait été réalisée après échec de remplacement valvulaire aortique et le patient nécessitait une ECLS post-opératoire et des réinterventions multiples. Il présentait des complications infectieuses multiples et une dénutrition sévère et décédera un an après la chirurgie. Le second décès est précoce à J1 d'une fissure d'un anévrisme thoraco-abdominal étendu de l'isthme aortique jusqu'à l'aorte inter-rénale. Le patient présentait un saignement persistant avec une réintervention précoce, les troubles de l'hémostase et l'hypoxie n'ont pu être corrigés en post-opératoire entraînant un tableau de CIVD et une défaillance multiviscérale irréversible et le décès du patient. Le dernier patient présentait une dysfonction ventriculaire gauche sévère en postopératoire de pontage aorto-coronaire avec une large akinésie antérieure. La coronarographie montrait un pontage non perméable de l'artère interventriculaire antérieure. Malgré la mise en place d'un dispositif Impella, le patient décédera à J3. Pour aucun de ces 3 patients, l'imputabilité de trouble de l'hémostase inattendu ne peut être établie.

III. Surveillance prospective de la coagulation per-opératoire sur 1 mois.

III.1. Matériel et méthode

III.1.1. Description de l'étude et de la population

En second lieu, nous avons effectué un recueil prospectif à partir de la fiche d'exploitation anonyme des patients consécutifs bénéficiant d'une chirurgie cardiaque entre le 2 décembre 2019 et le 14 janvier 2020. Durant une partie de cette période il avait été mis à notre disposition un appareil Quantra, au bloc opératoire, permettant l'analyse des anomalies de l'hémostase et en particulier de l'héparine résiduelle. Les données étaient recueillies sur une fiche d'exploitation per et post-opératoire (Annexe 3).

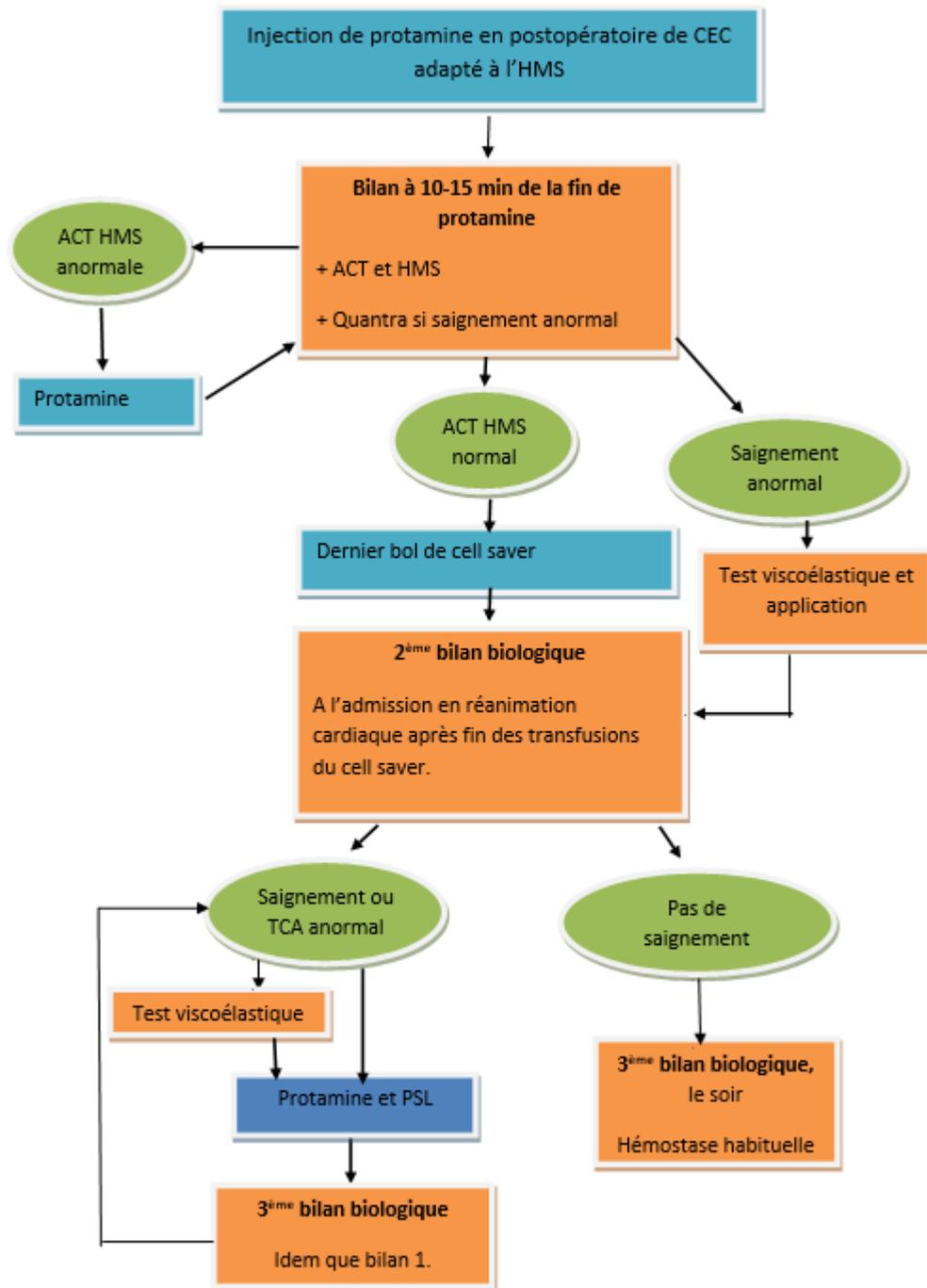


Figure 17 : Protocole de détection des troubles de la coagulation per opératoire

III.1.2. Données per opératoires de la fiche d'exploitation

Sur la fiche d'exploitation (Annexe 3) était répertoriées les données suivantes :

- Durée CEC
- Numéro de Cell Saver®(CS).
- ACT pré CEC
- Héparine dose de charge
- Héparine totale
- Dose initiale de protamine
- Volume de CS avant le premier bilan
- Heure de prélèvement du bilan et résultat du laboratoire
- Résultat ACT aux différents temps opératoire
- Ajout secondaire de protamine
- Volume total de CS autotransfusé
- Dose d'acide tranexamique
- Transfusion de culot globulaire et PFC (plasma frais congelé) et de plaquette
- Injection de fibrinogène.
- Dose d'acide tranexamique
- En option, résultats de tests viscoélastiques avec résultat CTR aux différents temps

III.1.3. Le déroulement du protocole de détection des troubles de la coagulation.

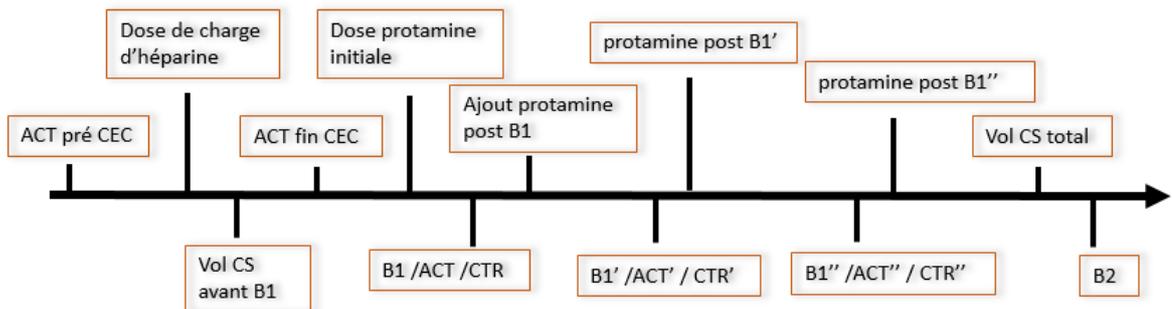


Figure 18 : Chronologie durant la chirurgie

Vol CS : volume réinjecté de sang par le Cell Saver®.

III.1.4. Données post-opératoires

Pour la période post-opératoire, nous avons recueilli le volume de saignement des drains et redons au cours des six premières heures post-opératoires. Les patients bénéficiaient

d'une surveillance régulière pendant 48 heures post-opératoires des paramètres biologiques suivants :

- Numération de formule sanguine (hémoglobémie et taux de plaquettes)
- Hémostase (TP, TCA, Anti Xa, taux de fibrinogène)

Enfin, nous avons relevé si le patient bénéficiait d'une reprise chirurgicale pour hémostase.

L'objectif de ce recueil était de sélectionner l'hypothèse la plus probable parmi les hypothèses pouvant expliquer les anomalies de l'hémostase survenues durant la période étudiée (Tableau 4).

Tableau 4. Différentes hypothèses des troubles de la coagulation

Hypothèses	Test
<p>H1 : Dose de protamine indiquée par HMS erronée</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Recherche d'une anomalie de l'hémostase sur B1, révélant l'existence d'héparine circulante. ➤ Recherche à B1', des anomalies de l'hémostase sont partiellement ou totalement corrigées. ➤ L'héparine circulante diminue par l'antagonisation supplémentaire ou par élimination, au bilan B2. ➤ Analyse de la quantité des pertes sanguines en fonction de la quantité totale d'héparine et du taux de réversion protamine/héparine.
<p>H2 : Réinjection d'héparine par un ou plusieurs Cell Saver®.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Analyse de la quantité de sang amené par le Cell Saver® en rapport avec des modifications de TCA à B1. ➤ Recherche d'une augmentation de l'héparine circulante entre B1 et B2 induit par volume de sang Cell Saver®. ➤ Analyse des pertes sanguines en fonction du volume de CS.
<p>H3 : Interaction héparine-protamine altérée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'efficacité de l'héparine - Diminution de l'efficacité de la protamine - Inadéquation entre les unités d'héparine et de protamine. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Recherche d'une héparine circulante visualisée à B1. ➤ Recherche à B1' des anomalies de l'hémostase partiellement corrigées. ➤ Recherche d'une héparine circulante diminuant par l'antagonisation supplémentaire ou par élimination. ➤ Analyse de la quantité des pertes sanguines en fonction de la quantité totale d'héparine et du taux de réversion protamine/héparine.
<p>H4 : Rebond d'héparine pharmacologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Recherche d'une héparine circulante en analysant B2 et B1. ➤ Analyse des pertes sanguines et les altérations de l'hémostase en fonction de l'héparine totale.

Différencier les hypothèses H1 et H3 est difficile avec notre protocole. Aussi, en fonction de ces premiers résultats, un dosage de l'héparine et de la protamine au sein de leur préparation pharmaceutique respective, ainsi que de leur dispersion moléculaire, est considéré si ces hypothèses apparaissent les plus probables.

III.1.5. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles et en médiane et écarts interquartiles pour les données quantitatives. Les variables qualitatives sont comparées par test du Khi2 ou test exact de Fisher et les variables quantitatives sont comparées par test de Student ou par test de Mann-Witney comme approprié. Une valeur de $p < 0.05$ est considérée significative. Les corrélations sont recherchées entre deux variables quantitatives. Les performances d'un test sont évaluées par mesure des sensibilités, spécificités, valeurs prédictives négatives (VPN) et positives (VPP) et par l'aire sous la courbe *receiver operating characteristic*.

Nous utilisons 4 tests différents pour évaluer la persistance d'héparine après l'injection de protamine lors du bilan B1 : deux tests rapides au bloc opératoire (ACT couplé avec le système HMS et CTR du Quantra durant la période de prêt) et deux tests de laboratoire (TCA et Activité Anti-Xa) rendus avec un délai de 2 heures.

Par ailleurs, l'héparinémie est le test qui paraît le mieux corrélé aux autres tests. Nous considérerons l'héparinémie par Activité Anti-Xa comme le gold standard pour évaluer l'héparinémie circulante. Cependant, les courbes ROC sont construites à partir des TCA car nous n'avons pu réaliser d'activité Anti-Xa pour tous les patients.

Des analyses statistiques avec la fonction [SI] et [ET] d'Excel ont été effectuées comparant les résultats d'indication d'injection de protamine par la machine HMS et l'indication posée par le clinicien en lien avec le bilan biologique TCA et l'Anti Xa.

Par ailleurs, du fait d'un manque de données suffisantes pour chaque Cell Saver®, ils n'ont pas tous pu être analysés individuellement.

III.1.6. Aspect éthique

cf II.1.3

III.2. Résultats

Durant la période d'observation prospective, 33 interventions sont incluses dont 26 interventions sous CEC et 7 pontages aorto-coronaires multiples sans CEC. Au bilan B1 (15 minutes après protamine), 15 prélèvements (45%) montraient un rapport M/T > 2 dont 8 (24%) avec un rapport M/T > 3.75. Pour 27 bilans B1 une héparinémie a pu être réalisée (manque de réactifs au laboratoire pour 5 patients, hémolyse pour 1 patient). Vingt-cinq bilans B2 (76%) disposaient d'un dosage de l'héparinémie. Aucune de ces interventions ne conduira à un décès ou une reprise chirurgicale.

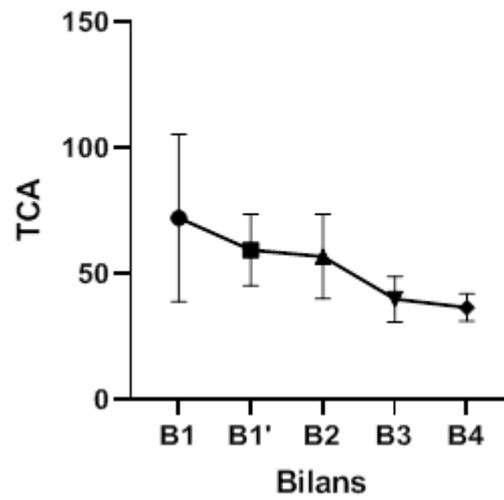


Figure 19 : Evolution du TCA entre les bilans

Evolution du TCA entre les bilans, moyennes et écart-types.
B1 : bilan per-opératoire 15 minutes après la protamine.
B1' : bilan per-opératoire en cas de réinjection de protamine.
B2 : bilan à l'admission en Réanimation Cardio-chirurgicale.
B3 : bilan au soir de J0.
B4 : bilan J1.

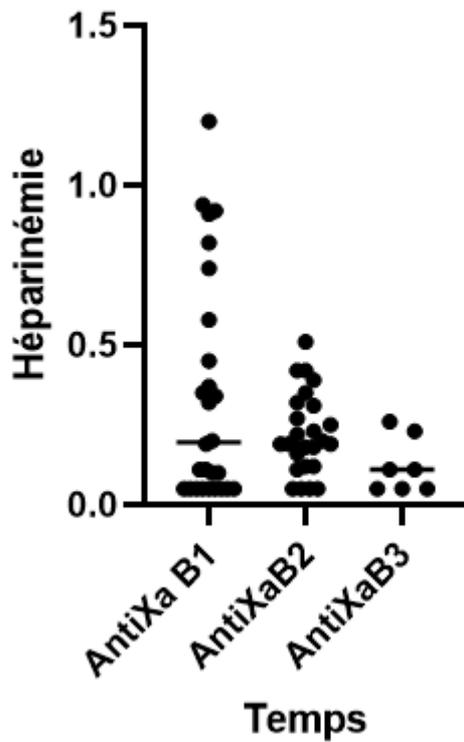


Figure 20 : Evolution de l'héparine entre les bilans

Les barres horizontales correspondent aux moyennes.

Pour 16 interventions (48%), de la protamine était réinjectée au bloc opératoire ou en réanimation. Globalement, la protamine est injectée aux patients présentant des tests d'hémostase anormaux et qui sont plus souvent transfusés. Les doses d'héparine et de protamine sont comparables ainsi que les saignements postopératoires (Tableau 5).

Tableau 5. Comparaison entre interventions nécessitant une réinjection de protamine et sans réinjection de protamine.

	Pas de réinjection de protamine N = 17	Réinjection de protamine N = 16	P
Poids	74 [66-86]	80 [70-87]	0.46
Indice de masse corporel	26 [24-29]	27 [25-31]	0.48
Chirurgie sous CEC	13 [76]	13 [81]	1
Dose de charge d'héparine (mg)	200 [130-250]	225 [156-275]	0.39
Héparine totale	320 [175-420]	354 [156-505]	0.57
Protamine initiale	15000 [8000-20000]	17000 [9500-20500]	0.83
ACT initial	131 [118-154]	129 [121-144]	0.9
ACT B1	136 [129-150]	163 [142-172]	0.02
HMS +	1 [14]	10 [63]	< 0.0001
TCA B1	49 [44-69]	119 [44-120]*	0.03
Anti-Xa	0.1 [0-0.2]	0.66 [0.16-0.92]	0.003
CTR (Quantra)	1.1 [1-1.2]	1.8 [1.5-2]	0.01
Fibrinogène B1	2.3 [1.9-3.6]	2.5 [2-2.9]	0.98
Plaquettes B1	163 [131-199]	147 [127-220]	0.83
TCA B2	64 [44-74]	50 [42-53]	0.83
Anti Xa B2	0.2 [0.012-0.31]	0.2 [0.1-0.4]	0.69
Saignement H6	340 [210-485]	365 [215-470]	1
CGR totaux	0	16	0.02
Rapport Protamine/héparine	0.8 [0.63-0.92]	0.8 [0.65-0.85]	0.39

*Au-delà de 120 min, les TCA ne sont pas dosés.

III.2.1. Comparaison des différentes techniques d'analyse de l'hémostase

III.2.1.1 Corrélation entre les tests

Tableau 6. Corrélations entre les différents tests.

Pearson	ACT	M/T	Anti-Xa	CTR
ACT	1	0.66	0.74	0.76
M/T	0.66	1	0.93	0.92
Anti-Xa	0.74	0.93	1	0.97
CTR	0.76	0.92	0.97	1

Concernant les tests de laboratoire, TCA et Activité anti-Xa sont corrélés ($R^2 = 0.89$, $p < 0.001$) mais, comme illustré en figure 21, le TCA n'est pas adapté aux fortes héparinémies résiduelles (TCA > 120 sec ou M/T > 3.75).

Comparaison entre les valeurs de TCA et d'héparinémie

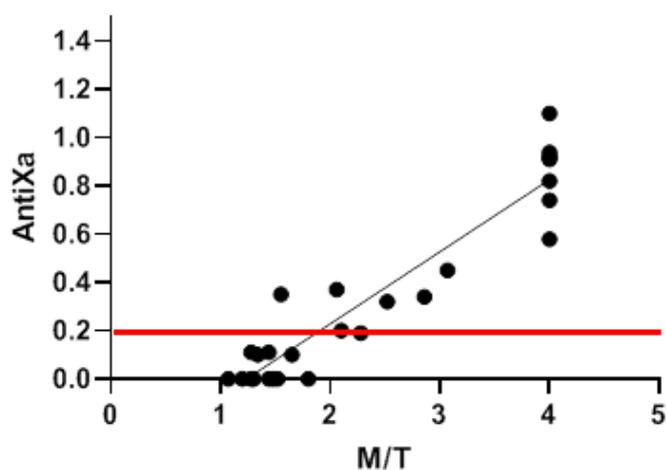


Figure 21 : Corrélation entre TCA et héparinémie

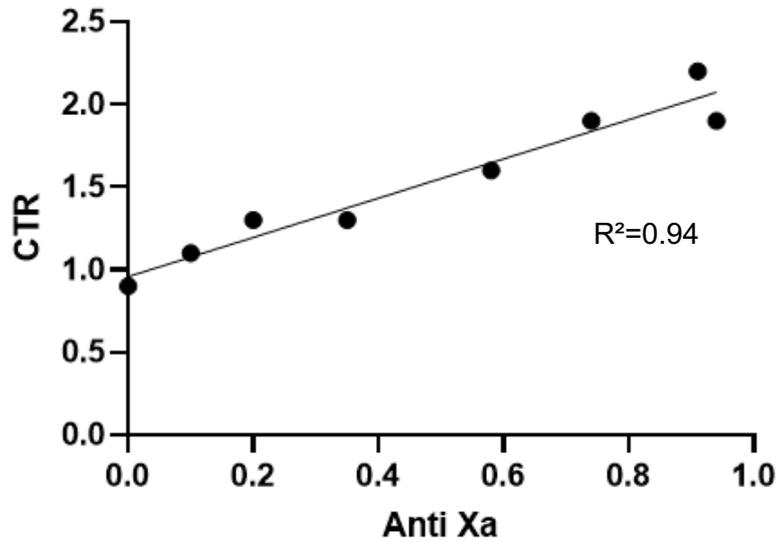


Figure 22 : Corrélation entre Activité Anti-Xa et CTR (Quantra)

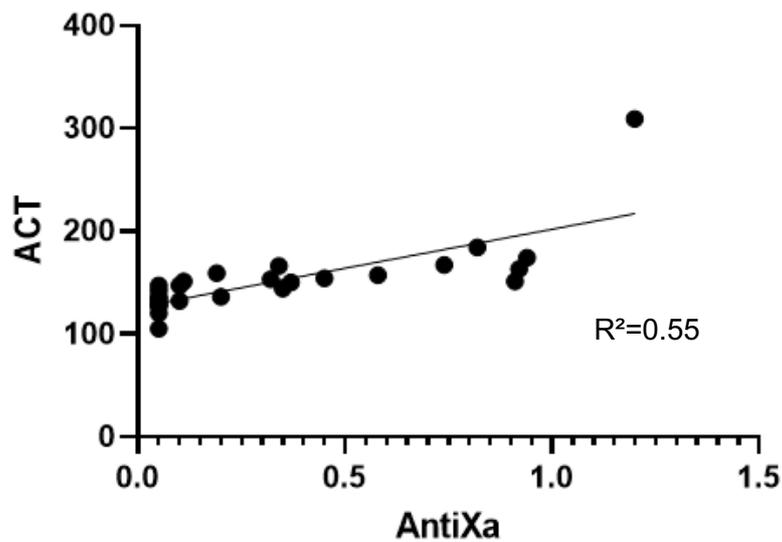


Figure 23 : Corrélation entre Anti-Xa et ACT

III.2.1.2 Evaluation du Quantra

Nous avons vu la très forte corrélation avec l'héparinémie dans le cadre de troubles de l'hémostase par héparinémie résiduelle. Le Quantra recherche également d'autres causes de perturbations hémostatiques telles que le déficit en fibrinogène ou en plaquettes. Il était retrouvé une bonne corrélation avec les plaquettes ($R^2 = 0,82$), mais plus faible pour le fibrinogène ($R^2 = 0,5$).

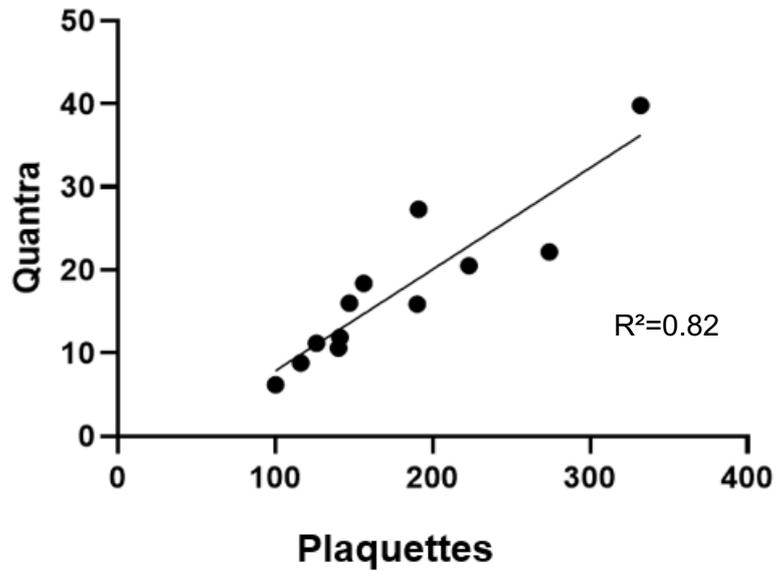


Figure 24 : Corrélation entre le taux plaquettes et l'analyse du Quantra

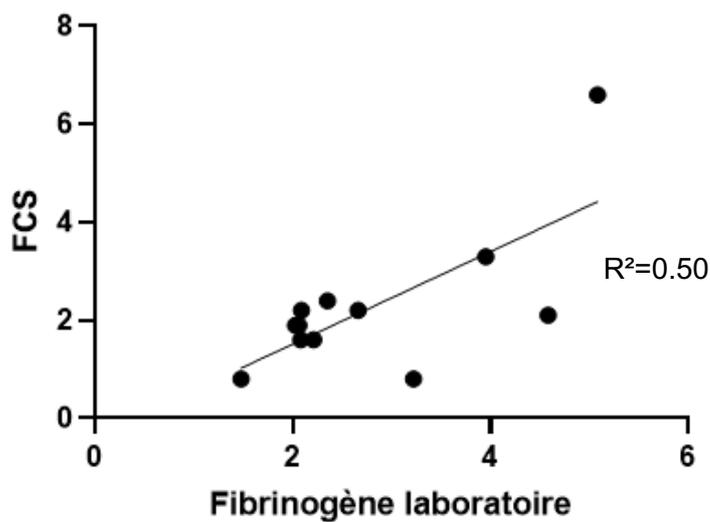


Figure 25 : Corrélation entre le Fibrinogène et l'analyse du Quantra

III.2.2. Prédicibilité des tests

III.2.2.1. Prédicibilité de l'HMS

L'HMS indiquait une réinjection de protamine pour 11 patients (33%) dont 10 étaient effectivement réalisées. La figure 26 montre les activités anti-Xa selon l'indication à une réinjection par l'HMS.

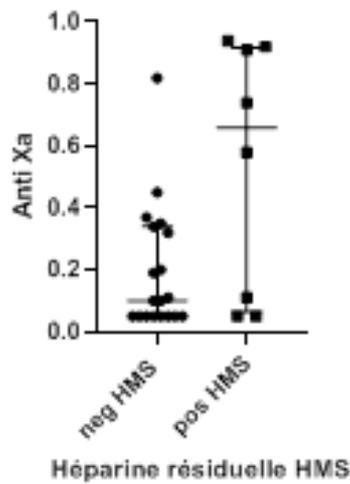


Figure 26 : Détection de l'Héparinémie en fonction de la prédiction de l'HMS.

Ces analyses ont révélé que si on se base sur un objectif bas de TCA > 1.2 en post protamine (aucune héparine résiduelle), la sensibilité de la machine serait de 0.3, une spécificité de 1, une valeur prédictive positive (VPP) de 1 et une valeur prédictive négative (VPN) de 0.12 (Figure 27).

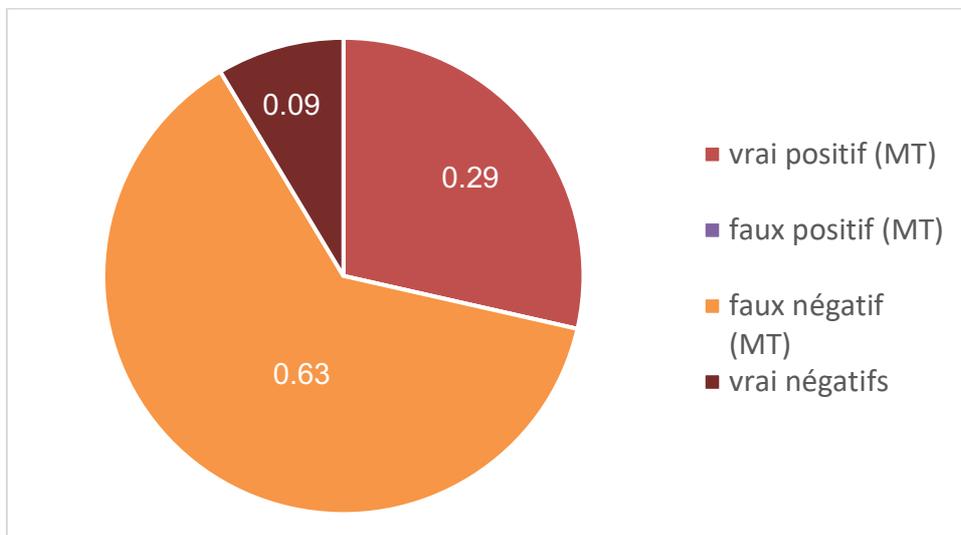


Figure 27 : Evaluation HMS TCA > 1.2

Pour une base avec un objectif de TCA > 1.5 en post protamine, la sensibilité de la machine serait de 0.45, la spécificité de 0.9, la VPP de 0.9 et la VPN de 0.56 (Figure 28).

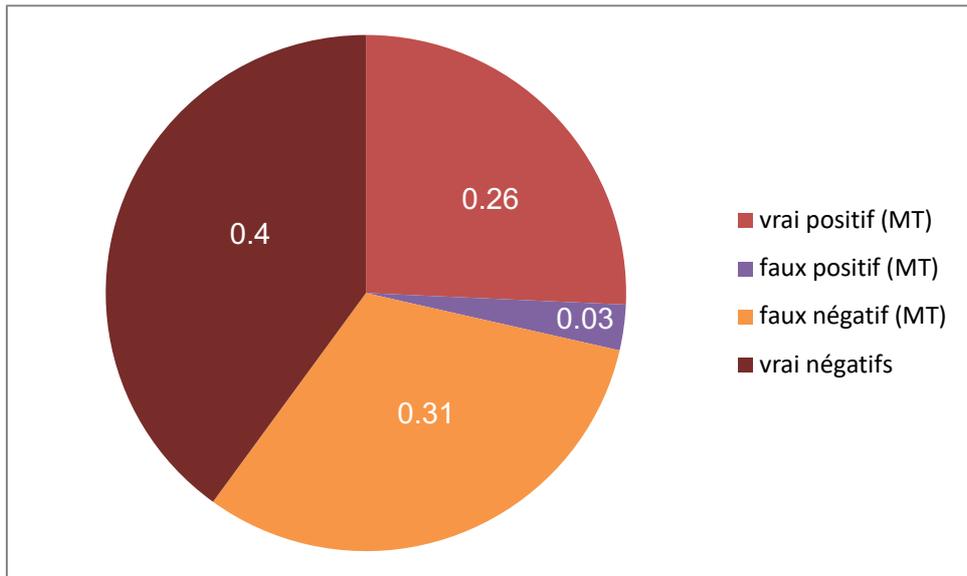


Figure 28 : Evaluation HMS TCA > 1.5

Lorsque l'on utilise un objectif d'Anti Xa > 0.1 en post protamine, la sensibilité de la machine serait de 0.5, la spécificité de 0.9, la VPP de 0.88 et la VPN de 0.6 (Figure 29).

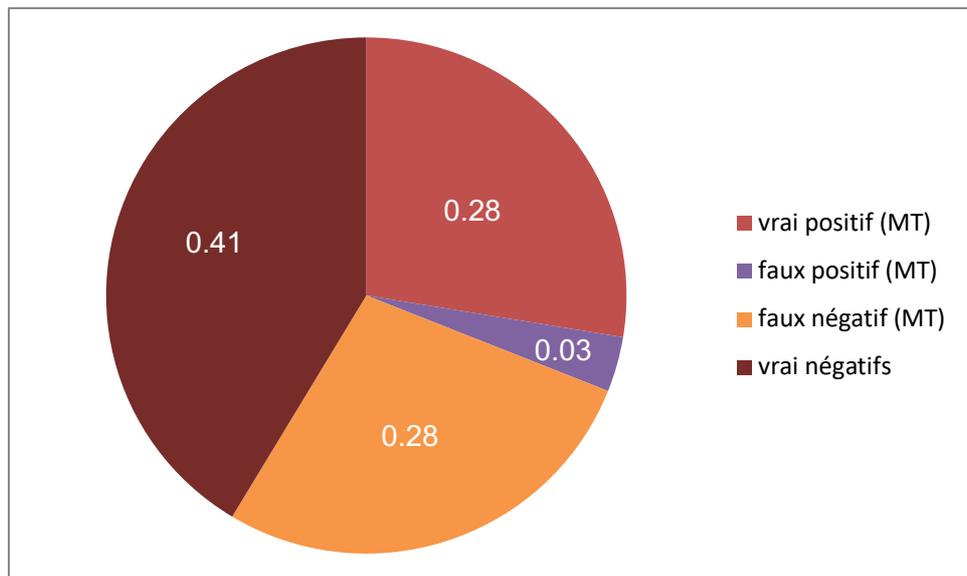


Figure 29 : Evaluation HMS Anti XA > 0.1

Pour un objectif d'Anti Xa > 0.2 en post protamine, la sensibilité de la machine serait de 0.62, la spécificité de 0.9, la VPP de 0.88 et la VPN de 0.75 (Figure 30).

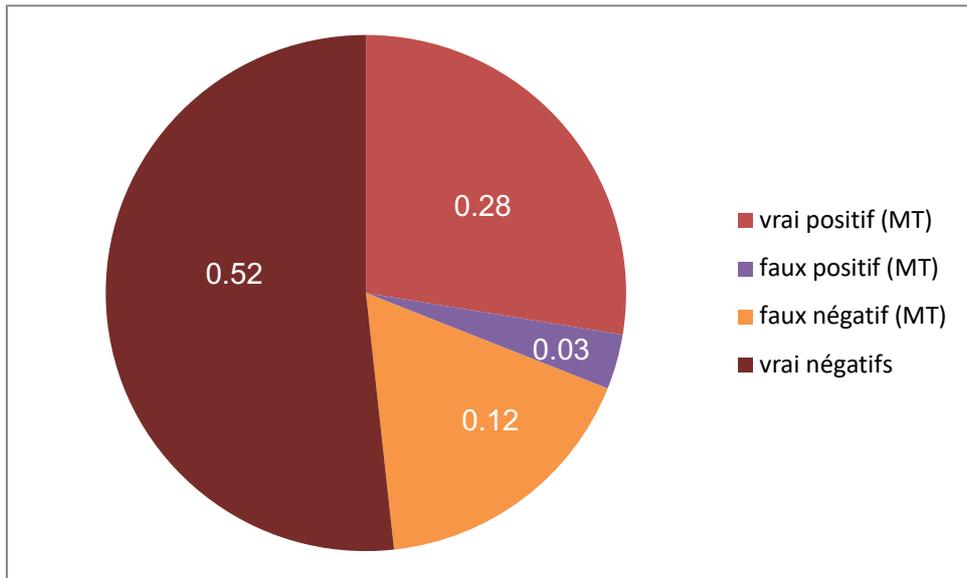


Figure 30 : Evaluation HMS Anti Xa > 0.2

Tableau 7. Evaluation HMS

	TCA > 1.2	TCA > 1.5	Anti Xa > 0.1	Anti Xa > 0.2
Sensibilité	0,31	0.45	0.5	0.62
Spécificité	1	0.93	0.9	0.9
VPP	1	0.9	0.88	0.88
VPN	0.12	0.56	0.6	0.75

III.2.2.2. Prédicativité de l'ACT

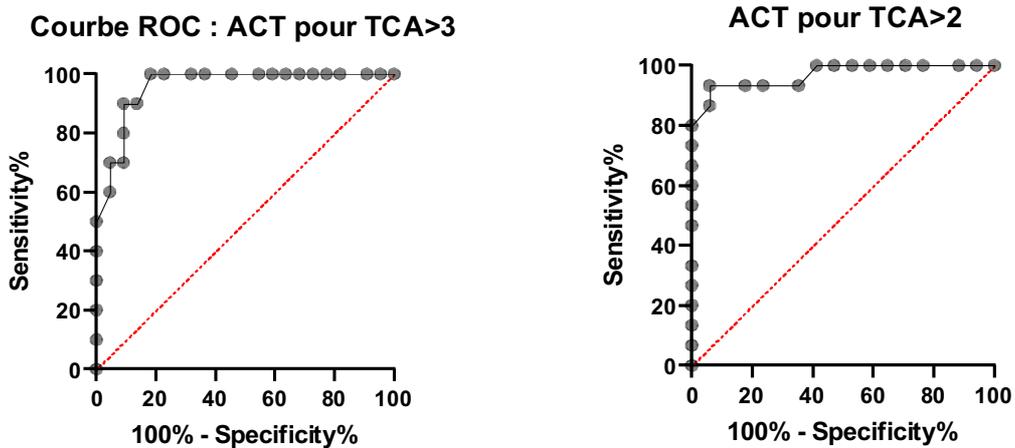


Figure 31 : Prédiction d'héparine circulante à partir de l'ACT.

Alors que la corrélation entre ACT et héparinémie est faible, il apparaît que le seul test de l'ACT permet de prédire l'héparinémie résiduelle lorsque l'héparinémie est élevée (TCA>2 ou TCA > 3). Nous présentons les courbes ROC de l'ACT pour la détection des TCA élevés. Il apparaît qu'un seuil de 150 sec possède une sensibilité de 100% [72-100] et une spécificité de 81% [61-93] pour la détection d'un TCA>3. Le seuil optimal pour la détection d'un TCA>2 est peu différent (148 sec). Nous proposons donc le seuil de 150 sec pour la détection d'une anomalie significative de l'hémostase.

III.2.2.3. Prédicativité du Quantra pour la détection d'une héparine circulante

Comme attendu au regard des fortes corrélations avec l'héparinémie, le CTR du Quantra est fortement prédictif d'une héparine circulante (Figure 31). Un seuil de 1.4 possède une sensibilité de 100% [56-100] et une spécificité de 100% [61-100]. Notre calcul retrouve donc le seuil préconisé par le laboratoire commercialisant l'appareil malgré un nombre de dosages limité.

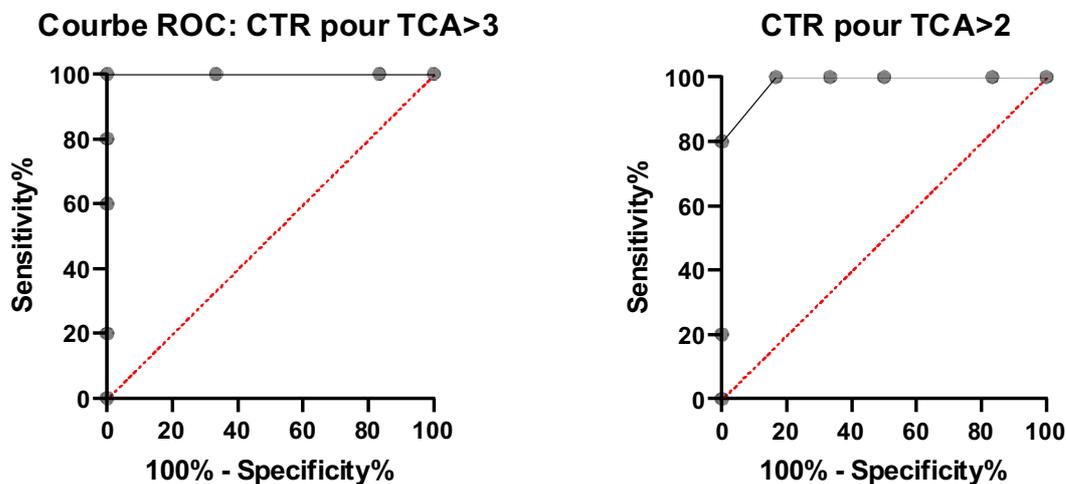


Figure 32 : Courbe ROC du CTR pour l'héparine circulante

III.2.3. Imputabilité du Cell Saver®

Il a été suspecté une possible réinjection d'héparine par les Cell Saver®. Pour cette hypothèse nous avons comparé la différence entre nos bilans et les saignements post opératoires et le volume d'injection de sang par les CS.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien statistique entre une augmentation de TCA et de l'Anti-Xa par rapport au volume réinjection des CS

Les différents Cell Saver® du service ont été analysés séparément, l'absence de corrélation persiste. Le Cell Saver® numéro 2 n'a pu être analysé par manque de données.

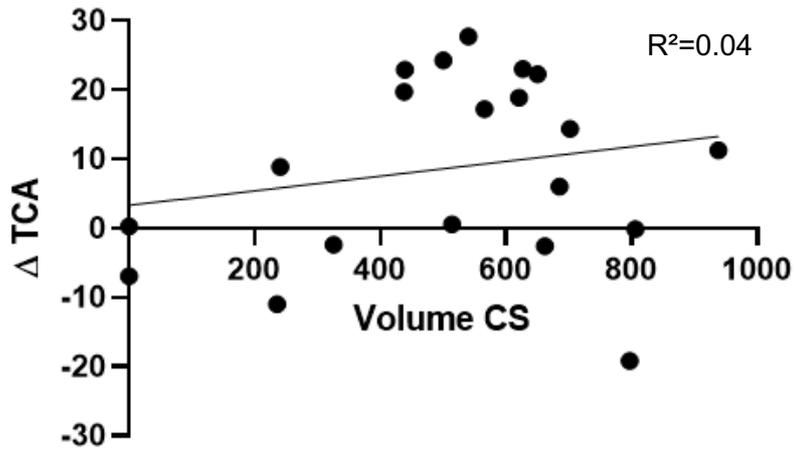


Figure 33 : Corrélation CS / ΔTCA

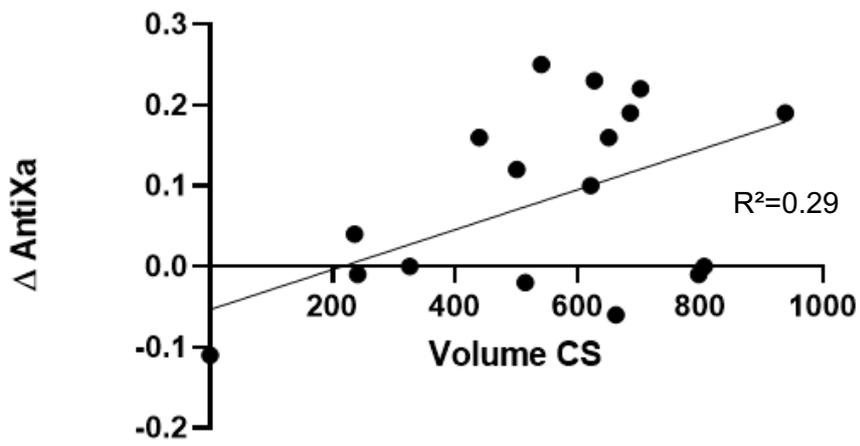


Figure 34 : Corrélation CS / $\Delta Anti-Xa$

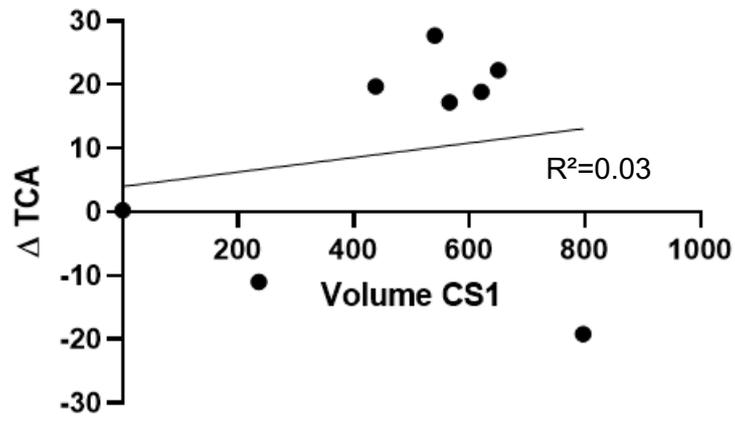


Figure 35 : Corrélation CS1 / Δ TCA

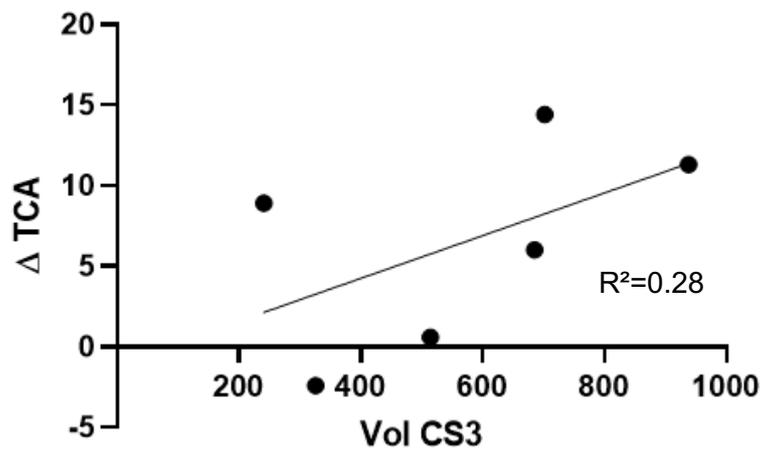


Figure 36 : Corrélation CS3 / Δ TCA

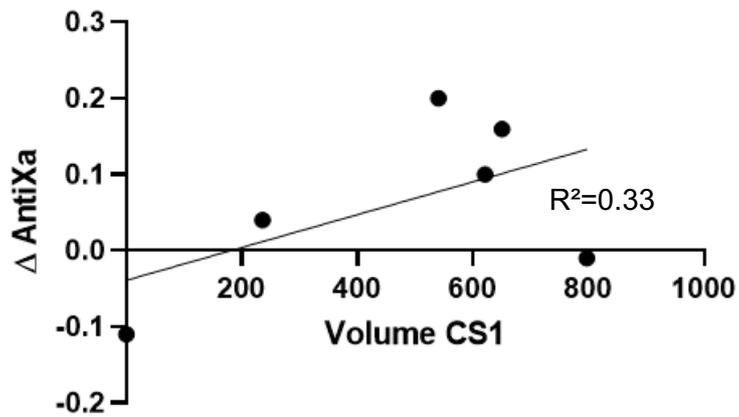


Figure 37 : Corrélation CS1 / Δ Anti Xa

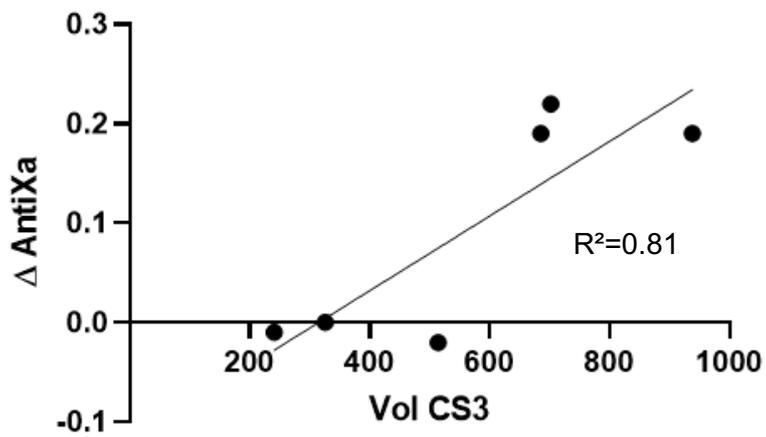


Figure 38 : Corrélation CS3 / Δ Anti Xa

On ne note pas non plus de lien entre une augmentation des saignements en post opératoire en rapport avec le volume réinjecté par les Cell Saver®.

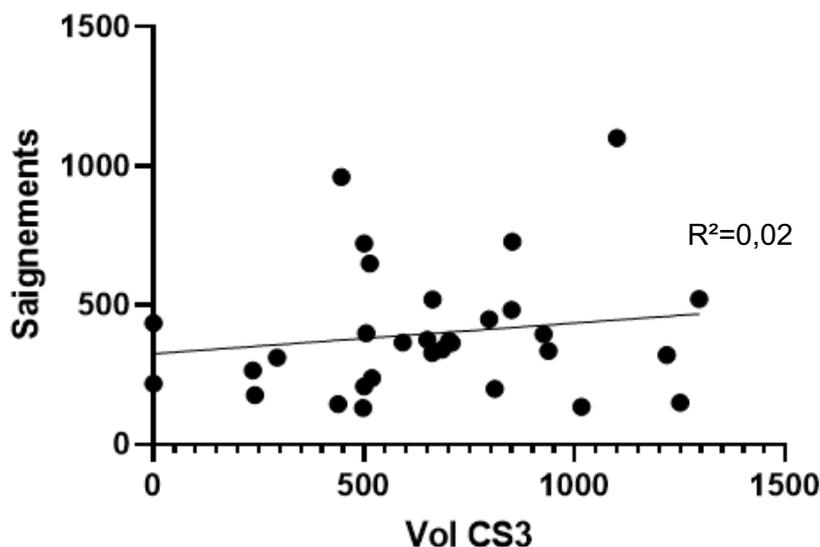


Figure 39 : Analyse des saignements en fonction des CS

La cinétique des troubles de l'hémostase (en diminution depuis B1), l'absence d'association significative entre volume de Cell Saver® et saignement ou activité anti-Xa permettent d'exclure la responsabilité des récupérations de sang.

III.2.4. Interaction héparine protamine

La persistance d'héparine reste indépendante de la dose de charge d'héparine, de la dose totale d'héparine, de la dose initiale de protamine. Il n'y a pas de corrélation entre le ratio Protamine/héparine et l'héparinémie, que ce ratio soit calculé avec l'héparine initiale ou l'héparine totale.

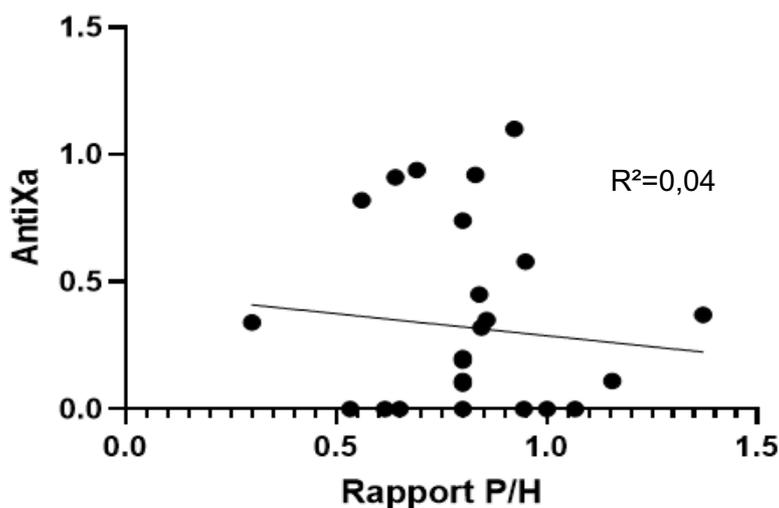


Figure 40 : Héparinémie en fonction du rapport Protamine / Héparine totale.

III.2.5. Saignement post opératoire

Le saignement opératoire n'est corrélé ni avec la persistance d'héparine, ni avec le rapport d'antagonisation. Les perturbations de l'hémostase ne semblent pas induire d'augmentation de saignement.

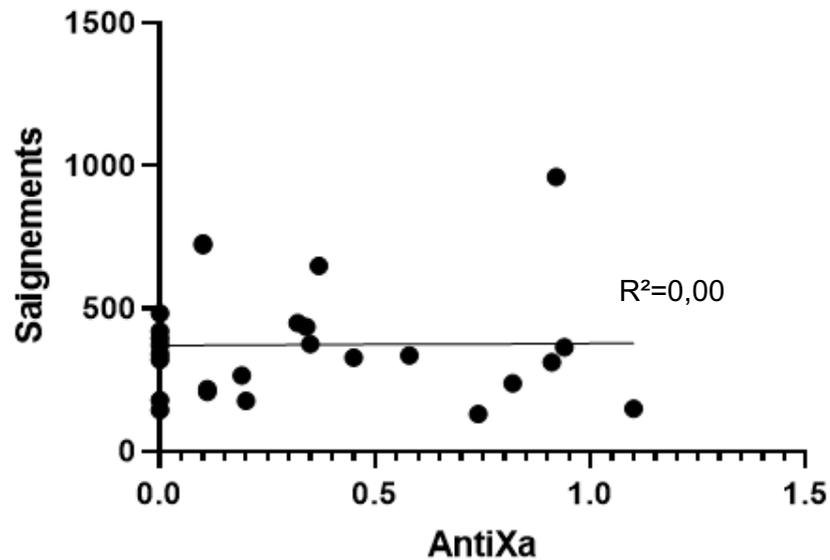


Figure 41 : Saignement selon l'Anti Xa

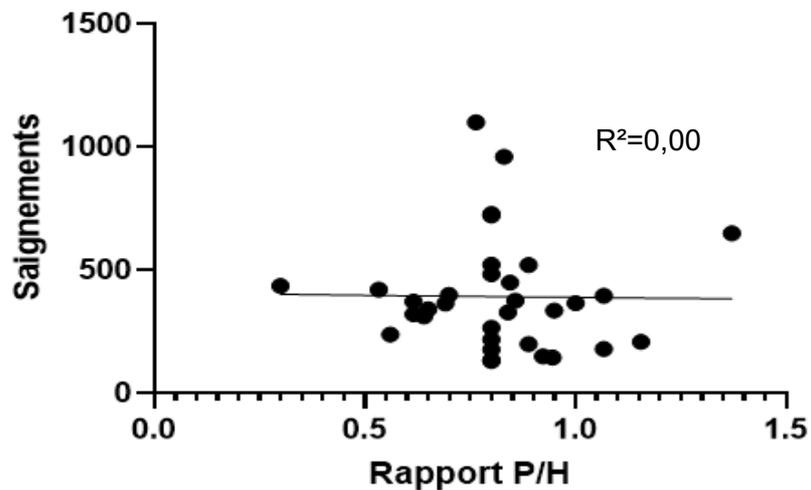


Figure 42 : Saignement selon le rapport protamine/héparine initiale

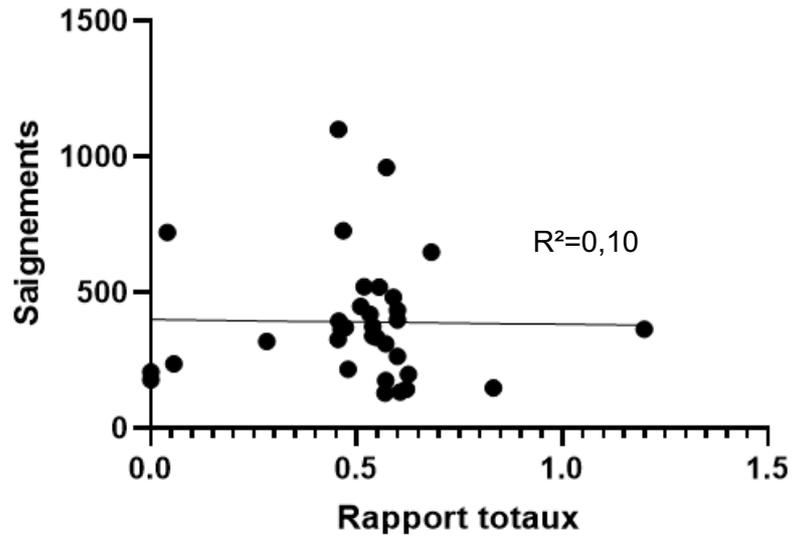


Figure 43 : Rapport saignement selon le rapport Héparine/ protamine Total

IV. Discussion

Une nette augmentation des anomalies du TCA était retrouvée à partir d'avril 2019, confirmant notre impression clinique. Des anomalies du TCA en post-opératoire immédiat de chirurgie cardiaque ont perduré plusieurs mois. Elles touchaient un nombre conséquent de patients, de façon aléatoire sans que des facteurs associés ne soient objectivés. Ces anomalies du TCA n'étaient en lien ni avec une augmentation des reprises chirurgicales, ni avec une augmentation de la transfusion.

IV.1. Facteurs associés

IV.1.1. Caractéristiques de la population

L'intérêt de rechercher et d'identifier des facteurs de risque de saignement est de pouvoir anticiper une prise en charge plus adaptée au bloc opératoire et débiter précocement des thérapeutiques prophylactiques. Notre analyse observationnelle qui recensait les anomalies sévères du TCA n'a pas montré de caractéristique de patients associée à ces anomalies. Plusieurs facteurs pouvant être associés aux troubles de l'hémostase étaient recherchés. Ainsi, le sexe féminin semble un facteur protecteur du risque de saignement, lié à une activité de coagulation accrue (42,43). Ce facteur n'est pas toujours retrouvé (44). Un âge élevé entraîne un risque de saignement important, avec une augmentation significative du risque de saignement (45,46). Ce phénomène peut être expliqué par le fait que les patients âgés sont plus sujets à l'anémie et à l'hémodilution en péri-CEC, lié au priming (45). Une des pistes pour diminuer la dilution péri-CEC serait de favoriser l'utilisation de « mini CEC », qui utilisent des circuits moins longs permettant ainsi de diminuer le volume du priming. Cette technique n'est cependant pas applicable pour toutes les chirurgies. Un indice de masse corporel (IMC) élevé serait un facteur protecteur du risque de saignement ou de reprise chirurgicale pour hémostase (47,48). Le lien entre IMC élevé et diminution du taux de saignement post-opératoire s'expliquerait en partie par une augmentation du volume sanguin et donc une hémodilution péri-CEC plus faible ainsi qu'une hyper-coagulation chez les patients en surpoids. L'état nutritionnel préopératoire du patient comme facteur jouant sur les saignements per opératoire est également identifié et reconnu, donnant lieu à des recommandations sur un programme de renutrition préopératoire chez les patients dénutris (49). Dans le diabète, l'inhibiteur de l'activateur plasmatique du plasminogène de type 1 (PAI-1) est augmenté, contribuant à une diminution de la fibrinolyse (43). Il est alors considéré comme un facteur de réduction des saignements per opératoire de chirurgie cardiaque.

IV.1.2. Caractéristique de la chirurgie

Les temps de CEC dans notre cohorte (93 minutes) et de clamage (65 minutes) sont équivalents aux temps des patients ne présentant pas de troubles sévères de l'hémostase. Un temps de CEC élevé est un facteur de risque de saignement reconnu, notamment avec un risque de transfusion de 25 % pour les chirurgies cardiaques dépassant 145 minutes (44,46,50). Les mécanismes évoqués auparavant (hémodilution, destruction des plaquettes, thrombopathie, activation des facteurs de coagulation au contact des surfaces artificielles de la CEC activant secondairement la fibrinolyse et la réponse inflammatoire, héparine per opératoire) sont accentués par la durée de CEC (51,52). L'hémodilution est corrélée à une baisse rapide du nombre de plaquette et à une réaction inflammatoire entraînant une

hypercoagulabilité du patient (51,53,54). Le volume de cardioplégie médian de 1400 mL paraît conforme à notre pratique, le volume d'amorçage est standardisé. Une hémodilution plus importante ne paraît donc pas en cause dans notre cohorte.

IV.1.3. Comparaison CEC et non CEC

De manière plus controversée mais potentiellement importante, les facteurs de risque modifiables sont spécialement ceux liés à la performance de la CEC : technique CEC contre cœur battant, régime pulsatile contre non-pulsatile, CEC en normothermie contre hypothermie (55). Ici, les anomalies de l'hémostase concernaient les chirurgies avec ou sans CEC sans différence.

IV.1.4. Paramètre biologique

Le bilan d'hémostase préopératoire ne retrouvait pas d'anomalie préopératoire (hormis les cas d'héparinothérapies préopératoires). Ces paramètres en préopératoire sont des facteurs de risque de saignement déjà décrits dans la littérature (44). Les anomalies du TP et du TCA sont peu corrélées à une augmentation du saignement quel que soit le type de chirurgie cardiaque réalisée (46,48). L'hémoglobine pré opératoire est de 11,4 g/dl avec un nombre de plaquettes de 237 G/L. L'anémie est un facteur prédictif d'une augmentation du saignement quel que soit le type de chirurgie cardiaque (46,48,56). Ces résultats s'expliquent par la diminution d'interaction entre les globules rouges et les plaquettes avec l'endothélium vasculaire et donc une diminution de la coagulation (57–59). La fonction rénale dans la cohorte n'était pas altérée avec une créatinine médiane à 94 $\mu\text{mol/L}$, il n'apparaît donc pas comme facteur de risque indépendant de saignement. Il a déjà été montré un lien entre la fonction rénale et le risque d'hémorragie post-opératoire chez les patients ayant une chirurgie cardiaque (60). Une augmentation de CRP n'apparaissait pas comme facteur lié aux anomalies hémostatiques que nous avons recensées. La découverte de nouveaux biomarqueurs permettra l'élaboration de nouvelles méthodes diagnostiques de prédiction de risque et de dépistage des patients susceptibles de développer des complications postopératoires.

IV.2. Surveillance de l'hémostase per opératoire

Sur l'ensemble des cas, les troubles de l'hémostase sont plus importants lors du bilan B1 que lors des autres bilans. En effet, il y a une amélioration des TCA en fonction du temps et une diminution de l'héparinémie entre les différents bilans (Figure 19/Figure 20). Ceci peut s'expliquer par la disparition de ces troubles avec une élimination spontanée de l'héparine ou par une attitude thérapeutique comme l'injection de protamine.

IV.2.1. Comparaison des différentes techniques d'analyse de l'hémostase.

En plus du test utilisé de façon courante dans notre service, le TCA, nous avons mesuré l'héparinémie à partir de l'activité anti-Xa. La raison de ce choix est que ce dosage de laboratoire est plus spécifique que le TCA pour rechercher de l'héparine résiduelle, le TCA pouvant varier avec l'hémodilution ou la température (61). L'héparinémie apparaît également comme un test plus fiable que des tests délocalisés comme l'ACT durant la période de CEC (59).

Les constats *a priori* et nos analyses montraient que la persistance d'héparinémie pouvait être importante et que le TCA n'était pas approprié dans ces cas. Ainsi, dans notre suivi observationnel, 8 patients sur 33 avaient des TCA indosés car supérieurs à 120 sec (Figure 20). L'héparinémie nous est donc apparue comme le test de référence.

Cependant, le temps de rendu de résultats étant incompatible avec la prise en charge clinique, nous nous sommes intéressés à l'apport des deux tests délocalisés utilisés durant cette période : ACT-HMS et méthode visco-élastique par Quantra. Nous avons noté une corrélation quasi-parfaite entre héparinémie et le résultat par Quantra. Ce test apparaît donc aussi spécifique que l'héparinémie dans cette situation d'antagonisation partielle. La seconde remarque est la valeur prédictive décevante de l'ACT-HMS dans cette situation puisque l'HMS ne détectait que des héparinémies résiduelles très élevées (pour la plupart $M/T > 3.75$). La meilleure corrélation avec le gold standard est alors le CTR du Quantra plutôt que l'ACT-HMS (Figure 21, Figure 22). Étonnamment, l'ACT en dehors de l'utilisation par l'HMS se révèle contributif avec une bonne corrélation à une valeur seuil de 150.

Dans cette situation, la technologie Quantra a donc montré une prédictibilité encourageante. D'autres études sont bien sûr nécessaires pour déterminer si le taux d'héparine efficace pour prévenir l'activation consommatrice du système hémostatique pendant la CEC peut être surveillé par l'ACT ou le Quantra. Les technologies ROTEM et QUANTRA sont probablement équivalentes. Ces appareils ont été en essai consécutivement durant 2 mois. Durant ces deux mois, les transfusions de culots globulaires et de produits sanguins labiles ont été réduites de plus de 30%.

Le Quantra a été utilisé pour rechercher d'autres perturbations d'hémostase telles que le déficit en fibrinogène ou en plaquettes. Il était retrouvé une bonne corrélation avec les plaquettes ($R^2 = 0,81$), mais plus faible pour le fibrinogène ($R^2 = 0,5$). Il faut toutefois souligner deux importantes limitations à cette évaluation : aucun patient n'était en zone pathologique (thrombopénie et déficit de fibrinogène) et nous comparons un test fonctionnel (Quantra) à un test quantitatif (taux de plaquettes) sans prise en compte de la fonction plaquettaire.

IV.2.2. Evaluation de l'HMS

Nos analyses de contrôle de l'efficacité de l'HMS, à prédire l'antagonisation de l'héparine par la protamine, ont révélé une mauvaise sensibilité des troubles de la coagulation mais une bonne spécificité de l'appareil que ce soit avec le ratio TCA ou pour l'anti-Xa. Du fait de la sensibilité médiocre, le contrôle de l'hémostase peut être perturbé avec une mauvaise détermination par la machine de la dose d'injection de protamine. Ces résultats ont déjà été décrits auparavant et méritent des analyses plus approfondies (62). Ces anomalies peuvent être mises en lien avec différents paramètres : le calibrage de la machine, les réactifs utilisés dans les cartouches, ou l'interaction héparine protamine *in vivo*. L'utilisation de biologie délocalisée afin de prévoir la dose de protamine pour la meilleure antagonisation de l'héparine est encore débattue. Le maintien de la concentration d'héparine thérapeutique ou neutralisation par la protamine, est le plus souvent déterminé par l'ACT, calculé par des appareils tels que l'HMS, avant et pendant la CEC. Cette pratique est basée sur de nombreuses études décrivant une réduction des saignements postopératoires lorsque l'ACT était utilisé pour surveiller le traitement à l'héparine per CEC (1,2,6). Différentes études prouvent que l'ACT est très variable et ne peut pas prédire correctement l'anticoagulation (63,64). Cependant les valeurs entre 300 et 600 secondes sont généralement conservées

(65). Certaines études montrent qu'une antagonisation guidée par le clinicien est aussi efficace, voire plus (66,67).

La problématique de l'anticoagulation optimale du circuit de circulation extra corporelle en chirurgie cardiaque est au cœur de plusieurs travaux (66). Il en découle une réévaluation, des stratégies d'optimisation de l'administration d'héparine et de la protamine, avec l'évaluation de leurs effets sur la coagulation dans le cadre de la chirurgie cardiaque.

IV.2.3. Analyse des Cell Saver®

Durant cette phase d'observation l'hypothèse d'un relargage d'héparine par le Cell Saver® n'a pas été retrouvée. Il n'y avait aucune corrélation entre le volume de sang réinjecté par le CS et une quelconque modification biologique de l'hémostase. Cependant il s'agit là d'une étude sur un petit effectif et nous ne pouvons réfuter totalement la possibilité d'un passage d'héparine dans le sang lié au Cell Saver®, même si celui-ci est minime. La sécurité d'utilisation de machine de transfusion autologue a déjà été prouvée, cette utilisation est même recommandée dans les chirurgies cardiaques (67).

IV.2.4. Interaction héparine protamine

L'HMS permet dans notre expérience de réduire l'apport de protamine lors de l'antagonisation de l'héparine. Ainsi le ratio Protamine/ Héparine initiale était de 0.8. Ce ratio reste discuté et de nombreuses équipes utilisent un ratio proche de 1/1 (26). Ce calcul par HMS reste dépendant de la qualité des lots d'héparine et des lots de protamine (68). Finalement, la troisième étape de l'étude qui aurait été le dosage par la Faculté des Sciences des héparines et de la protamine n'a pas été réalisé car la réponse à notre question est apparue un an après les premières anomalies : nous avons reçu a posteriori, peut être à la suite de nos alertes auprès des laboratoires, l'information de défauts de concentration de la protamine dans nos lots (Annexe 4).

IV.3. Limites de l'étude

Notre étude comprend de nombreux biais liés à l'absence de prise en compte de certains paramètres connus influençant les saignements post-opératoires dans nos analyses, notamment une faible fraction d'éjection du ventricule gauche, une insuffisance cardiaque congestive et des pathologies comme la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (48). Notre étude était à visée pragmatique et ne cherchait pas à retracer l'ensemble des facteurs d'augmentation du saignement postopératoire. Nous avons préféré nous concentrer sur les troubles de l'hémostase.

Les différentes variations de température au moment des prélèvements sanguin n'ont pas été prises en compte. Une température basse impacte l'hémostase et la fonction plaquettaire et joue un rôle plus important que la dysfonction des facteurs de coagulation et la fibrinolyse (69–71). Néanmoins, les interventions sous CEC étaient réalisées en normothermie.

De plus, le volume et les différents solutés de remplissage per opératoire n'ont pas été relevés. L'hémodilution étant majorée par ces différents remplissages, elle doit être prise en compte en plus du volume de cardioplégie initial à l'initiation de la pompe (53,54).

Concernant la chirurgie, les différents opérateurs n'ont pas été pris en compte dans les analyses. Le chirurgien étant un facteur spécifique sur l'ampleur du saignement, potentiellement corrigibles, aurait pu être étudié (42). Cependant, mettre en évidence des

différences de saignement entre les différents chirurgiens d'une même équipe peut en soi provoquer des discordes qui peuvent elles-mêmes avoir des conséquences sur la prise en charge des patients. Afin de ne pas engendrer à tort ces conséquences potentiellement néfastes, une puissance statistique importante, largement au-delà de celle de cette étude, aurait été nécessaire. De plus la sélection des patients par les différents chirurgiens entraîne systématiquement un biais de sélection important. Dès lors, la prise en compte du chirurgien ne paraît pas pertinente.

Le taux de fibrinogène préopératoire chez tous les patients n'a pas pu être recueilli devant le manque de données. Il est un facteur de risque de saignement déjà bien identifié. Un taux de fibrinogène préopératoire inférieur à 2.5 g/L est un facteur de risque indépendant de saignement, mais lorsqu'il devient supérieur à 3.6 g/L il est un facteur protecteur (45,72,73).

Le saignement post opératoire a été évalué via la quantité de sang drainée par les redons ou la nécessité de reprise chirurgicale pour hémostase, ce qui n'est pas classique dans la littérature, il est donc difficile de comparer nos résultats.

L'évolution de nos héparinémies confortent les hypothèses H1 et H3, c'est-à-dire la possibilité d'une erreur concernant la dose de protamine indiquée par HMS (H1) et une altération dans l'interaction héparine-protamine (H3), mais ne permet pas de les distinguer. De plus, une mauvaise adéquation entre héparine et protamine pouvait être consécutif soit à un défaut de la protamine (dosage ou relation structure-activité) ou à une surreffacité de l'héparine (68). Pour ces raisons, nous avons prévu de demander des dosages de l'héparine et de la protamine réel contenues dans nos présentations pharmaceutiques et la distribution des poids moléculaires. Ce dosage a finalement été réalisé par le laboratoire pharmaceutique commercialisant notre protamine, peut-être en raison de notre alerte en pharmacovigilance. Nous ne savons pas si notre alerte était isolée ou si d'autres centres, confrontés eux aussi à la même problématique, ont également alerté le laboratoire ou les services de pharmacovigilance. Quoi qu'il en soit, les flacons de protamine étaient sous-dosés d'environ 30%. Puisque nous travaillons avec l'HMS et des rapports protamine/héparine peu élevés, nous avons peut-être été confrontés plus tôt et plus souvent que les autres centres à ces anomalies de l'hémostase.

Considérant la déplétion de 30% de la protamine, notre rapport réel protamine/héparine se situe proche de 0,56. A ce taux, nous avons constaté des anomalies biologiques de l'hémostase sans reprise chirurgicale ni transfusion supplémentaire sous réserve d'une protamination complémentaire pour la moitié des cas.

Conclusion

A la suite d'anomalies du TCA post opératoire de patients opérés de chirurgie cardiaque, nous avons alerté notre service de pharmacovigilance et réalisé une concertation pluridisciplinaire sous la forme d'une RMM. A la suite de cette RMM, nous avons réalisé une première analyse confirmant une augmentation de l'incidence des TCA post opératoire élevé (TCA>3). Elles touchaient la majorité de patient, sans facteurs associés. Ces anomalies étaient transitoires et n'ont pas entraîné de surmortalité ou d'augmentation des reprises au bloc opératoire.

Nous avons secondairement réalisé un recueil prospectif durant les mois de décembre 2019 et janvier 2020.

Nous n'avons pas montré d'imputabilité des Cell Saver®, ni d'indice d'un rebond héparinique post opératoire à ces situations. Nous avons conclu à une inadéquation entre l'héparinémie résiduelle en fin de CEC et la dose de protamine indiqué sans pouvoir trancher entre une discordance de l'HMS ou une sous-efficacité de la protamine, voire une sur-efficacité de l'héparine. L'industrie pharmaceutique nous a finalement alerté un an après les premiers cas d'un sous dosage de protamine. Etonnamment ce défaut d'antagonisation n'a pas induit de morbi-mortalité.

Durant notre phase d'étude, l'Anti-Xa nous est apparue comme le gold standard pour évaluer l'héparinémie circulante. Celle-ci était plus fiable que le TCA pour les fortes héparinémies résiduelles (TCA> 120 sec ou M/T > 3.75). La détection de l'héparine résiduelle après l'injection de protamine était mieux détectée par les tests viscoélastiques type Quantra que par l'ACT-HMS.

Les tests viscoélastiques au bloc opératoire font l'objet de nombreuses recommandations des sociétés scientifiques. Ils ont montré ici tous leurs intérêts pour le dépistage des défauts d'antagonisation. Ils permettent également contrairement au simple dosage de l'ACT-HMS qui reste indispensable, de diagnostiquer précocement d'autres anomalies de l'hémostase tel qu'un défaut de facteurs de coagulations, de plaquette ou de fibrinogène. Leur application courante en chirurgie cardiaque pourra être démontrée dans des études complémentaires.

Références bibliographiques

1. Logeais Y, Pavie A, Wattel F. La chirurgie cardiaque en 2025. Rapport de l'Académie nationale de médecine du 15 novembre 2016. [en ligne] 2016 Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2017/01/16.11.15-PAVIE-rapport-site.pdf>. Consulté le 23 janvier 2020.
2. Todesco L. Facteurs de risque de saignement post opératoire précoce de chirurgie cardiaque. Thèse pour le doctorat en Médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen. 2017,67p. [en ligne] https://pdfs.semanticscholar.org/a35d/4d2fbcc9a5f8139f8520b0810aa5585ba94b.pdf?_ga=2.83679958.1754722728.1609917990-1565470718.1549296252. Consulté le 12 janvier 2020.
3. Dobson GP, Faggian G, Onorati F, Vinten-Johansen J. Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: end of an era? *Front Physiol.* 2013;4:228.
4. Colson PH, Gaudard P, Fellahi J-L, Bertet H, Faucanie M, Amour J, et al. Active Bleeding after Cardiac Surgery: A Prospective Observational Multicenter Study. *PloS One.* 2016;11(9):e0162396. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0162396>. Consulté le 23 janvier 2020.
5. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Loop FD, Starr NJ, et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg.* mai 2006;81(5):1650-7. [en ligne] <https://www.annalthoracicsurgery.org/action/showPdf?pii=S0003-4975%2805%2902283-6>. Consulté le 24 janvier 2020.
6. Innerhofer P, Kienast J. Principles of perioperative coagulopathy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 1 mars 2010;24(1):1-14.
7. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. *Science.* 18 sept 1964;145(3638):1310-2.
8. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 1 sept 2003;17:S1-5.
9. Hoffman M. Remodeling the Blood Coagulation Cascade. *J Thromb Thrombolysis.* 1 août 2003;16(1):17-20.
10. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* juin 2001;85(6):958-65.
11. Bagoly Z, Koncz Z, Hársfalvi J, Muszbek L. Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thromb Res.* 1 mars 2012;129(3):382-7.
12. Samama C. Les troubles graves de l'hémostase. *Réanimation.* nov 2007;16(7-8):673-7.
13. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: Implications on operative outcome*. *Crit Care Med.* août 2005;33(8):1749–1756.

14. K van Wermeskerken G, H Lardenoye J-W, E Hill S, P Grocott H, Philips-Bute B, K Smith P, et al. Intraoperative Physiologic Variables and Outcome in Cardiac Surgery: Part II. Neurologic Outcome. *Ann Thorac Surg.* 1 avr 2000;69:1077-83.
15. H Habib R, Zacharias A, A Schann T, J Riordan C, J Durham S, Shah A. Adverse Effects of Low Hematocrit During Cardiopulmonary Bypass in the Adult: Should Current Practice Be Changed? *J Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2003;125:1438-50.
16. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1 mars 2001;71(3):769-76.
17. Brooker RF, Brown WR, Moody DM, Hammon JW, Reboussin DM, Deal DD, et al. Cardiectomy Suction: A Major Source of Brain Lipid Emboli During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg.* 1 juin 1998;65(6):1651-5.
18. Elahi MM, Yii M, Matata BM. Significance of Oxidants and Inflammatory Mediators in Blood of Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1 juin 2008;22(3):455-67.
19. Colli A, Mestres CA. EACTS guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 janv 2009;35(1):197-197.
20. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Crit Care Med.* déc 2003;31(12):S678.
21. Bassez A. Le cell saver - Société Française des Infirmier(e)s Anesthésistes. [en ligne] <https://sofia.medicalistes.fr/spip/spip.php?article415>
22. Meyer G. À la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants. *Rev Mal Respir.* 1 oct 2011;28(8):951-3.
23. UFC Que Choisir Var-Est. Sécurité sanitaire de l'héparine. L'UFC-Que Choisir veut en avoir le cœur net! 14/11/2011 [en ligne] <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-securite-sanitaire-de-l-heparine-l-ufc-que-choisir-veut-en-avoir-le-coeur-net-n13627/>. Consulté le 12 février 2020.
24. UFC-Que choisir ? Agir au niveau international pour garantir la securite sanitaire de l'heparine. nov 2011;8. [en ligne] <https://www.quechoisir.org/dossier-de-presse-agir-au-niveau-international-pour-garantir-la-securite-sanitaire-de-l-heparine-n13327/>. Consulté le 12 février 2020.
25. Collège National de Pharmacologie Médicale. Anticoagulants par voie injectable : héparines et dérivés. [en ligne] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-par-voie-injectable-heparines-et-derives>. Consulté le 12 février 2020.
26. Finley A, Greenberg C. Heparin Sensitivity and Resistance: Management During Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg.* juin 2013;116(6):1210–1222.
27. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - Héparine Sodique Panpharma 5 000 UI/ml, solution injectable (I.V.) - Base de données publique des médicaments. [en ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64395923&typedoc=R>. Consulté le 12 février 2020.

28. Adams RLC, Bird RJ. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology*. 2009;14(5):462-70.
29. Manson L, Weitz JI, Podor TJ, Hirsh J, Young E. The variable anticoagulant response to unfractionated heparin in vivo reflects binding to plasma proteins rather than clearance. *J Lab Clin Med*. 1 déc 1997;130(6):649-55.
30. Rozental T, Shore-Lesserson L. Pharmacologic Management of Coagulopathy in Cardiac Surgery: An Update. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1 août 2012;26(4):669-79.
31. Levy JH, Montes F, Szlam F, Hillyer CD. The In Vitro Effects of Antithrombin III on the Activated Coagulation Time in Patients on Heparin Therapy. *Anesth Analg*. mai 2000;90(5):1076–1079.
32. Gormley SMC, McBride WT, Armstrong MA, McClean E, MacGowan SW, Campalani G, et al. Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal function during cardiac surgery without cardiopulmonary bypass. *Cytokine*. 1 janv 2002;17(2):61-5.
33. VIGItox. Fiche technique : Le sulfate de protamine : Antidote des héparines. [en ligne] <http://vigitox.cap-lyon.fr/revues/56/articles/285>.
34. De Luca G, Parodi G, Antonucci D. Safety and benefits of protamine administration to revert anticoagulation soon after coronary angioplasty. A meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. nov 2010;30(4):452-8.
35. Taneja R, Marwaha G, Sinha P, Quantz M, Stitt L, Gao R, et al. Elevated activated partial thromboplastin time does not correlate with heparin rebound following cardiac surgery. *Can J Anaesth J Can Anesth*. juill 2009;56(7):489-96.
36. A Garcia D, P Baglin T, I Weitz J, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. fév 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.
37. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth*. 1 mai 2018;120(5):914-27.
38. Kimmel SE, Sekeres M, Berlin JA, Ellison N. Mortality and Adverse Events After Protamine Administration in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg*. juin 2002;94(6):1402–1408.
39. Lowenstein E, Zapol WM. Protamine reactions, explosive mediator release, and pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology*. sept 1990;73(3):373-5.
40. Lab tests online. TCA. [en ligne] <http://www.labtestsonline.fr/tests/aPTT.html>. Consulté le 3 mars 2020.
41. Lab tests online. Activité Anti-Xa. [en ligne] <http://www.labtestsonline.fr/tests/activit-anti-xa.html>. Consulté le 3 mars 2020.
42. Biancari F, Mikkola R, Heikkinen J, Lahtinen J, Kettunen U, Juvonen T. Individual surgeon's impact on the risk of re-exploration for excessive bleeding after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. août 2012;26(4):550-6.

43. Pandolfi A, Cetrullo D, Polishuck R, Alberta MM, Calafiore A, Pellegrini G, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* août 2001;21(8):1378-82.
44. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW, Spitznagel E, Lappas DG. Factors Associated with Excessive Postoperative Blood Loss and Hemostatic Transfusion Requirements: A Multivariate Analysis in Cardiac Surgical Patients. *Anesth Analg.* janv 1996;82(1):13-21.
45. Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, Beattie WS, Reducing Bleeding in Cardiac Surgery Research Group. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth J Can Anesth.* août 2006;53(8):781-94.
46. Lopes CT, Dos Santos TR, Brunori EHF, Moorhead SA, Lopes J de L, Barros ALBL de. Excessive bleeding predictors after cardiac surgery in adults: integrative review. *J Clin Nurs.* nov 2015;24(21-22):3046-62.
47. Rahmanian PB, Adams DH, Castillo JG, Chikwe J, Bodian CA, Filsoufi F. Impact of body mass index on early outcome and late survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting or valve surgery or both. *Am J Cardiol.* 1 déc 2007;100(11):1702-8.
48. Lopes CT, Brunori EFR, Cavalcante AMRZ, Moorhead SA, Swanson E, Lopes J de L, et al. Factors associated with excessive bleeding after cardiac surgery: A prospective cohort study. *Heart Lung J Crit Care.* févr 2016;45(1):64-69.e2.
49. SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation). Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte ». *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2011;30:381-9. [en ligne] https://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_AFAR_Nutrition-artificielle-perioperatoire-en-chirurgie-programmee-de-ladulte.pdf. Consulté le 10 mars 2020.
50. Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* déc 2008;22(6):814-22.
51. Dial S, Delabays E, Albert M, Gonzalez A, Camarda J, Law A, et al. Hemodilution and surgical hemostasis contribute significantly to transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* sept 2005;130(3):654-61.
52. Mahoney CB, Lemole GM. Transfusion after coronary artery bypass surgery: the impact of heparin-bonded circuits. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* août 1999;16(2):206-10.
53. Baufreton C, de Brux JL, Binuani P, Corbeau J-J, Subayi JB, Daniel JC, et al. A combined approach for improving cardiopulmonary bypass in coronary artery surgery: a pilot study. *Perfusion.* nov 2002;17(6):407-13.
54. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt M-F, Deleuze P, et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* oct 2002;22(4):527-33.

55. Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med.* févr 2008;23(1):3-18.
56. Bosch Y, Al Dieri R, ten Cate H, Nelemans P, Bloemen S, Hemker C, et al. Preoperative thrombin generation is predictive for the risk of blood loss after cardiac surgery: a research article. *J Cardiothorac Surg.* 12 juin 2013;8:154.
57. Eika C. The Platelet Aggregating Effect of Eight Commercial Heparins. *Scand J Haematol.* 1972;9(1-6):480-2.
58. Wahba A, Rothe G, Lodes H, Barlage S, Schmitz G, Birnbaum DE. Effects of extracorporeal circulation and heparin on the phenotype of platelet surface antigens following heart surgery. *Thromb Res.* 15 mars 2000;97(6):379-86.
59. Carroll RC, Chavez JJ, Snider CC, Meyer DS, Muenchen RA. Correlation of perioperative platelet function and coagulation tests with bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *J Lab Clin Med.* avr 2006;147(4):197-204.
60. Winkelmayr WC, Levin R, Avorn J. Chronic kidney disease as a risk factor for bleeding complications after coronary artery bypass surgery. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* janv 2003;41(1):84-9.
61. Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, Goodnough LT, Santoro SA, Spitznagel E, et al. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* déc 1994;108(6):1076-82.
62. Hardy JF, Bélisle S, Robitaille D, Perrault J, Roy M, Gagnon L. Measurement of heparin concentration in whole blood with the Hepcon/HMS device does not agree with laboratory determination of plasma heparin concentration using a chromogenic substrate for activated factor X. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juill 1996;112(1):154-61.
63. Metz S, Keats AS. Low activated coagulation time during cardiopulmonary bypass does not increase postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg.* 1 mars 1990;49(3):440-4.
64. Akl BF, Vargas GM, Neal J, Robillard J, Kelly P. Clinical experience with the activated clotting time for the control of heparin and protamine therapy during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* janv 1980;79(1):97-102.
65. Puis L, Milojevic M, Boer C, De Somer FMJJ, Gudbjartsson T, van den Goor J et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery | Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery | Oxford Academic [Internet]. [en ligne] <https://academic.oup.com/icvts/article/30/2/161/5579824>. Consulté le 11 juillet 2020.
66. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 janv 2018;53(1):79-111.
67. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA, Haan CK, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg.* mai 2007;83(5 Suppl):S27-86.

68. Azarnoush K, Pereira B, Lebreton A, Zenut M-C, Chenaf C, Vedat E, et al. Are all heparins safe for on-pump heart surgery? *Expert Opin Drug Saf.* juill 2016;15(7):897-901.
69. Varghese S, Unni M, Mukundan N, Rai R. Platelet Functions in Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Med J Armed Forces India.* oct 2005;61(4):316-21.
70. Cabannais M, Lescoche A, Baillard C. Hypothermie peropératoire. Communication pour le 52^e congrès national d'anesthésie et de réanimation. SFAR [en ligne] https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/hypothermie_peroperatoire.pdf. Consulté le 8 janvier 2020.
71. Fusciardi J, Lebrun F. Conférence d actualisation SFAR 1998. Conséquences de l'hypothermie peropératoire. SFAR. 162-179. [en ligne] http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2006/ca98/html/ca98_13/98_13.htm. Consulté le 12 février 2020.
72. Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, Schoones J, Brand A, Klautz R, et al. The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* mars 2014;18(3):292-8.
73. Waldén K, Jeppsson A, Nasic S, Backlund E, Karlsson M. Low preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with excessive bleeding after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* avr 2014;97(4):1199-206.

Annexes

Annexe 1 : Bonne fabrication de l'héparine

Annexe 2 : Accord comité d'éthique

Annexe 3 : Fiche d'exploitation per et postopératoire

Annexe 4 : Courrier Protamine signé SANOFI

Tous les documents annexes sont disponibles sur le site :

<https://berenice-tiquet.wixsite.com/website-1>

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Trouble de l'hémostase post opératoire en chirurgie cardiaque

Durant l'année 2019, au CHU de Limoges, un taux inhabituel de patients présentait des anomalies de l'hémostase en période post-opératoire immédiate, sans corrélation avec un changement des pratiques. Les anomalies inattendues de l'hémostase les plus importantes (TCA>3) sont analysées sur deux ans et révèle une augmentation de l'incidence de ses anomalies à partir d'avril 2019. Ces anomalies n'étaient pas associées à des facteurs prédictifs. Nous effectuons un recueil prospectif des interventions consécutives de chirurgies cardiaques de décembre 2019 à janvier 2020. Trente-trois interventions sont incluses. Nous ne mettons pas en évidence d'imputabilité des Cell Saver® ou de rebond héparinique. Nous observons un défaut d'antagonisation de l'héparine par la protamine. La mesure de l'Activated Clotting Time et le test viscoélastique Quantra au bloc opératoire permettent une détection précoce de ces anomalies. Ces anomalies relevaient d'un sous dosage national du lot de protamine utilisé. La détection précoce des défauts d'antagonisations a permis l'absence de conséquences sur la morbi-mortalité.

Mots-clés : chirurgie cardiaque, pharmacovigilance, anticoagulation, héparine, protamine, tests délocalisés, transfusion autologue péri-opératoire.

Postoperative hemostasis disorder in cardiac surgery

During 2019, at the Limoges University Hospital, an unusual rate of patients presented anomalies of hemostasis in the immediate postoperative period, without correlation with practices changes. The most significant unexpected abnormalities of hemostasis (TCA > 3) were analyzed over two years and revealed an increase of abnormalities incidence from April 2019. These abnormalities were not associated with predictive factors. We performed a prospective collection of consecutive cardiac surgeries from December 2019 to January 2020. Thirty-three cardiac surgery were included. We did not provide evidence of CellSaver™ accountability or heparin rebound. We observed a defect in antagonization of heparin by protamine. The measurement of the Activated Clotting Time and the Quantra viscoelastic test in the operating room allow early detection of these abnormalities. These anomalies were due to a national under dosage protamine lot used. The early detection of antagonization defects allowed the absence of consequences on morbidity and mortality.

Keywords: cardiac surgery, pharmacovigilance, anticoagulation, heparin, protamine, delocalized tests, perioperative autologous transfusion

