



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact et Facteurs de Risque d'une Héparinisation Non Souhaitée  
en Post-opératoire Précoce d'une Chirurgie Cardiaque sous  
Circulation Extra-Corporelle**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 10 juin 2021 à 16h  
au Pôle Formation

**par Maëlys MECHAIN**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur André VINCENELLI**

**Monsieur le Maître de Conférences des Universités Emmanuel  
ROBIN**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Guillaume GANTOIS**

---

## **Avertissement**

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »



## Liste des abréviations

<b>ACT</b>	Activated Cloting Time
<b>AT III</b>	Antithrombine III
<b>Anti-Xa</b>	Activité anti-Facteur X activé
<b>AOMI</b>	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>BPCO</b>	Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>CCV</b>	Chirurgie cardio-vasculaire
<b>CEC</b>	Circulation extra-corporelle
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>FEVG</b>	Fraction d'éjection du ventricule gauche
<b>HMS</b>	Heparin Management System
<b>HNF</b>	Héparine non fractionnée
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IGS 2</b>	Indice de Gravité Simplifié 2
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IRC</b>	Insuffisance rénale chronique
<b>IV</b>	Intra-veineuse
<b>PAM</b>	Pression artérielle moyenne
<b>RH</b>	Rebond d'héparine
<b>RI</b>	Réversion incomplète
<b>TFPI</b>	Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
<b>TP</b>	Taux de prothrombine
<b>UI</b>	Unités internationales

# Table des matières

RÉSUMÉ	7
INTRODUCTION	8
1. Gestion de l'anticoagulation de la circulation extra-corporelle	9
2. Effets secondaires de la protamine	11
3. Gestion de la réversion de l'héparine par la protamine	13
4. Les modalités d'héparinisation non souhaitées en post-opératoire	15
MATERIEL ET METHODES	16
1. Description générale	16
a. Type d'étude	16
b. Considération éthique et aspect réglementaire	16
2. Population étudiée	16
a. Critères d'inclusion	16
b. Critères de non-inclusion et d'exclusion	17
3. Objectifs de l'étude	17
a. Objectif principal	17
b. Objectifs secondaires	17
4. Prise en charge standardisée péri-opératoire	18
a. En pré-opératoire	18
b. En per-opératoire	18
c. En post-opératoire	19
5. Recueil des données	21
a. Logiciels utilisés	21
b. Variables recueillies	21
6. Analyses statistiques	22
a. Critères de jugement	22
b. Schéma de l'étude	23
RÉSULTATS	26
1. Diagramme de flux	26
2. Caractéristiques de la population	27
3. Impact de l'héparinisation non souhaitée post-opératoire	34
4. Facteurs de risque de l'héparinisation non souhaitée post-opératoire	35
5. Pronostic post-opératoire	38
DISCUSSION	39

1. La définition des modalités d'héparinisation non souhaitées en post-opératoires	40
2. L'impact clinique	41
3. Les facteurs de risques de l'héparinisation non souhaitée en post-opératoire	45
4. Forces de l'étude	48
5. Limites de l'étude	49
6. Perspectives	50
CONCLUSION	55
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	56
ANNEXES	61

## RÉSUMÉ

**Contexte** : La chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC) nécessite une anticoagulation importante par de l'héparine non fractionnée (HNF). En fin de CEC, l'HNF est neutralisée par son antidote spécifique, la protamine. Des héparinisations non souhaitées sont décrites en post-opératoire immédiat, mais leurs retentissements cliniques et leurs facteurs de risque sont imparfaitement identifiés.

**Objectifs** : Analyser l'impact d'une héparinisation non souhaitée en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque sous CEC sur la survenue d'une complication hémorragique sévère et précoce puis identifier ses facteurs de risque.

**Matériels et Méthodes** : Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique dans le service d'anesthésie-réanimation cardiovasculaire du CHU de Lille chez les patients majeurs bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous CEC, entre juin 2016 et décembre 2018. Les critères d'exclusion étaient les données manquantes sur l'anti-Xa et sur le critère de jugement principal. Deux modalités d'héparinisation non souhaitées étaient identifiées en post-opératoire immédiat : la réversion incomplète (RI), liée à une dose de protamine reçue insuffisante, et le rebond d'héparine (RH), lié à une réapparition d'héparine circulante après une antagonisation complète. Un seuil d'anti-Xa supérieur ou égal à 0,1 unités par millilitre (UI/mL) était utilisé. Nous avons étudié leur impact sur le recours à une transfusion massive et/ou une reprise opératoire pour saignements dans les premières 24 heures post-opératoires. Les facteurs de risque de RI et de RH étaient analysés si une association indépendante avec le critère de jugement principal était retrouvée.

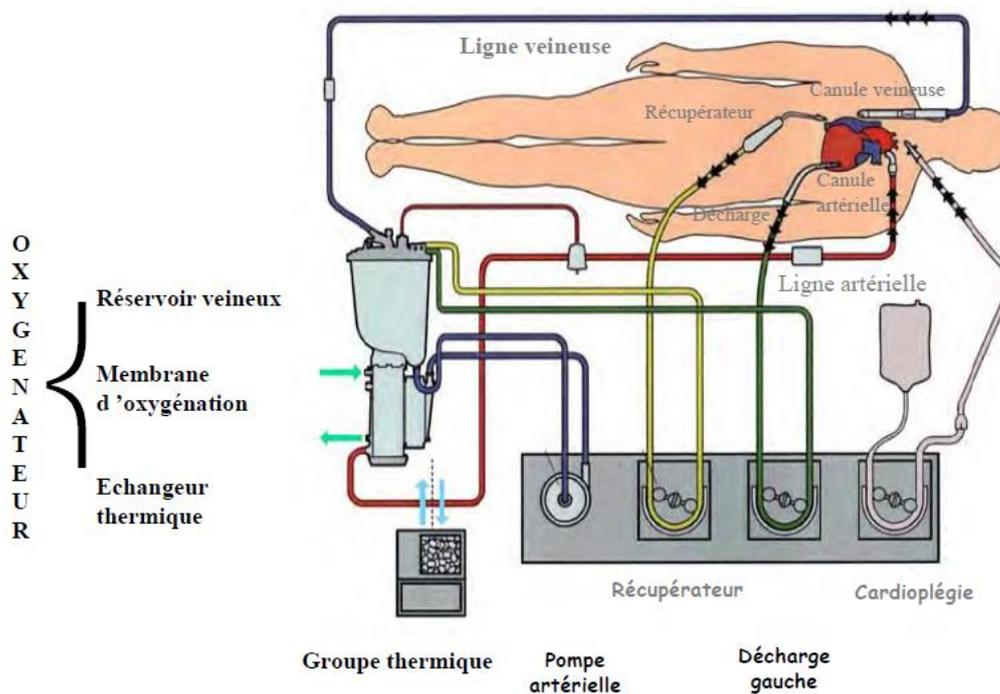
**Résultats** : Parmi les 1832 patients inclus dans l'étude, 64 (3,5%) ont présenté des complications hémorragiques sévères et précoces. La RI, retrouvée avec une incidence de 17,7% (324 patients), est associée de façon indépendante au critère de jugement principal (OR à 2,679 [IC 95% 1,488 - 4,823]). Le RH est retrouvé chez 1000 patients (54,6%), sans y être indépendamment associé (OR à 1,500 [IC 95% 0,725 - 3,103]). Les facteurs indépendants associés à la RI sont le ratio plus élevé de doses d'héparine/protamine (H/P) avec un OR 4,522 [IC 95% 2,971 - 6,883],  $p < 0,001$  et la Noradrénaline per-opératoire avec un OR 0,394 [IC 95% 0,280 - 0,555],  $p < 0,001$ .

**Conclusion** : Avec notre seuil de positivité bas d'anti-Xa, la RI était associée à une majoration des hémorragies post-opératoires sévères et précoces. En analyse multivariée, le ratio plus élevé de doses H/P était un facteur de risque indépendant et l'administration de Noradrénaline per-opératoire, un facteur protecteur indépendant. Notre étude a permis une meilleure compréhension des modalités d'héparinisation post-opératoires. Elle permettra à terme une meilleure caractérisation clinique afin d'optimiser nos prises en charge.

## INTRODUCTION

La circulation extracorporelle (CEC) a révolutionné la pratique de la chirurgie cardiaque. La première chirurgie cardiaque sous CEC est réalisée par John Gibbon Jr en 1953 et concerne aujourd'hui environ 44 000 patients par an en France<sup>1</sup>. En déroutant la circulation sanguine, elle remplace transitoirement la fonction de pompe du cœur et d'oxygénation des poumons permettant ainsi l'arrêt du cœur et l'ouverture des cavités cardiaques si besoin (figure 1). La gestion péri-opératoire est en perpétuel remaniement afin de minimiser la morbi-mortalité, notamment grâce à la recherche d'un meilleur contrôle des risques thrombotiques et hémorragiques pendant et après la CEC.

**Figure 1:** Schéma d'une circulation extracorporelle d'après [chirurgien-cardiaque.com]



## 1. Gestion de l'anticoagulation de la circulation extra-corporelle

La CEC engendre une activation de la coagulation liée à la mise en contact du sang avec les circuits de CEC, la membrane de l'oxygénateur, l'air et les tissus lésés, qui s'ajoutent au syndrome inflammatoire biologique généré. Mais la CEC engendre également une coagulopathie favorisée par l'héparine, l'hypothermie, l'hémodilution, la consommation en plaquettes et en facteurs de coagulation ainsi que l'activation de la fibrinolyse<sup>2</sup>.

Pour son fonctionnement, la CEC nécessite une anticoagulation à forte dose par de l'héparine non fractionnée (HNF), en dehors de rares contre-indications allergiques. Il s'agit d'une molécule polysaccharidique, hydrophile, d'action indirecte qui se lie à l'antithrombine III (AT III) pour potentialiser son effet anticoagulant en inhibant l'activité des facteurs II (thrombine) et X (facteur de Stuart du complexe prothrombinase), de façon équivalente. A dose élevée, il a été décrit une action anticoagulante supplémentaire de l'héparine par une libération de l'inhibiteur tissulaire de la coagulation (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) par l'endothélium. Elle potentialise la formation d'un complexe TFPI-Xa, en synergie avec l'action de l'AT III<sup>3</sup>.

Sur le plan pharmacocinétique, l'HNF a comme particularité de se fixer à d'autres sites protéiques et structures cellulaires modifiant ainsi sa biodisponibilité. Il s'agit de liaisons aux macrophages, aux plaquettes, au facteur de Von Willebrand, aux glycoprotéines, à la fibronectine et à l'endothélium. Les chaînes longues subissent une dégradation rapide mais saturable, assurée par le système réticulo-endothélial. Les chaînes courtes sont éliminées par voie rénale, de façon non saturable mais plus lente. La demi-vie d'élimination est de 150 minutes pour un bolus allant de 300 à 400 unités par kilogramme (UI/kg), utilisé couramment pour la réalisation d'une chirurgie cardiaque sous CEC<sup>2,4-6</sup>.

En per-opératoire, le dosage de l'Activated Cloting Time (ACT) délocalisé au bloc opératoire est recommandé par l'ANAES depuis 2004 pour monitorer la dose d'héparine nécessaire<sup>7</sup>. L'ACT est le temps de coagulation global, mesuré en plaçant un échantillon de sang total avec un activateur (célite, kaolin ou bille de verre) à 37° en présence de calcium pendant 60 secondes. Il correspond à l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation via le facteur XII et évalue ainsi l'activité anti-thrombine (ou anti-IIa). Il est bien corrélé à l'héparinémie avant le départ en CEC<sup>8,9</sup>.

Plusieurs appareils permettent de le doser comme ACT Plus (Medtronic<sup>®</sup>, France), Hepcon<sup>®</sup> HMS Plus (Medtronic<sup>®</sup>, France), ou Hemochron System (ITC, Gamida<sup>®</sup>). Ces appareils permettent d'avoir un résultat en moins de 10 minutes et fiable dans un contexte d'une dose élevée d'héparine circulante. Ils doivent respecter les normes européennes EN ISO 22870 qui définissent les exigences de qualité et la maintenance, afin de garantir la validation des résultats<sup>10</sup>. Leur valeur cible ainsi que le rythme des mesures de contrôles sont à définir au sein de chaque centre, selon l'appareil utilisé et les événements chirurgicaux intercurrents<sup>7</sup>.

Ainsi, il est d'usage de réaliser un ACT de référence avant anticoagulation, puis un ACT après anticoagulation pour autoriser le départ en CEC. L'ACT est ensuite contrôlé régulièrement pour maintenir une anticoagulation efficace tout au long de la CEC, avec des réinjections d'héparine si nécessaire.

En fin d'intervention, après la sortie de CEC, cette anticoagulation est réversée en totalité par de la protamine. Il s'agit d'un polypeptide de 32 acides aminés riche en arginine, chargé positivement. Il neutralise l'héparine, chargée négativement, au travers de liaisons électrostatiques, formant ainsi un complexe inactif stable. Son profil pharmacocinétique reste à définir mais sa demi-vie d'élimination est courte, comprise

entre 5 et 10 minutes. Selon un modèle animal, elle est éliminée sous forme libre, principalement par le rein et sous forme complexée à l'héparine par le foie<sup>11,12</sup>.

## **2. Effets secondaires de la protamine**

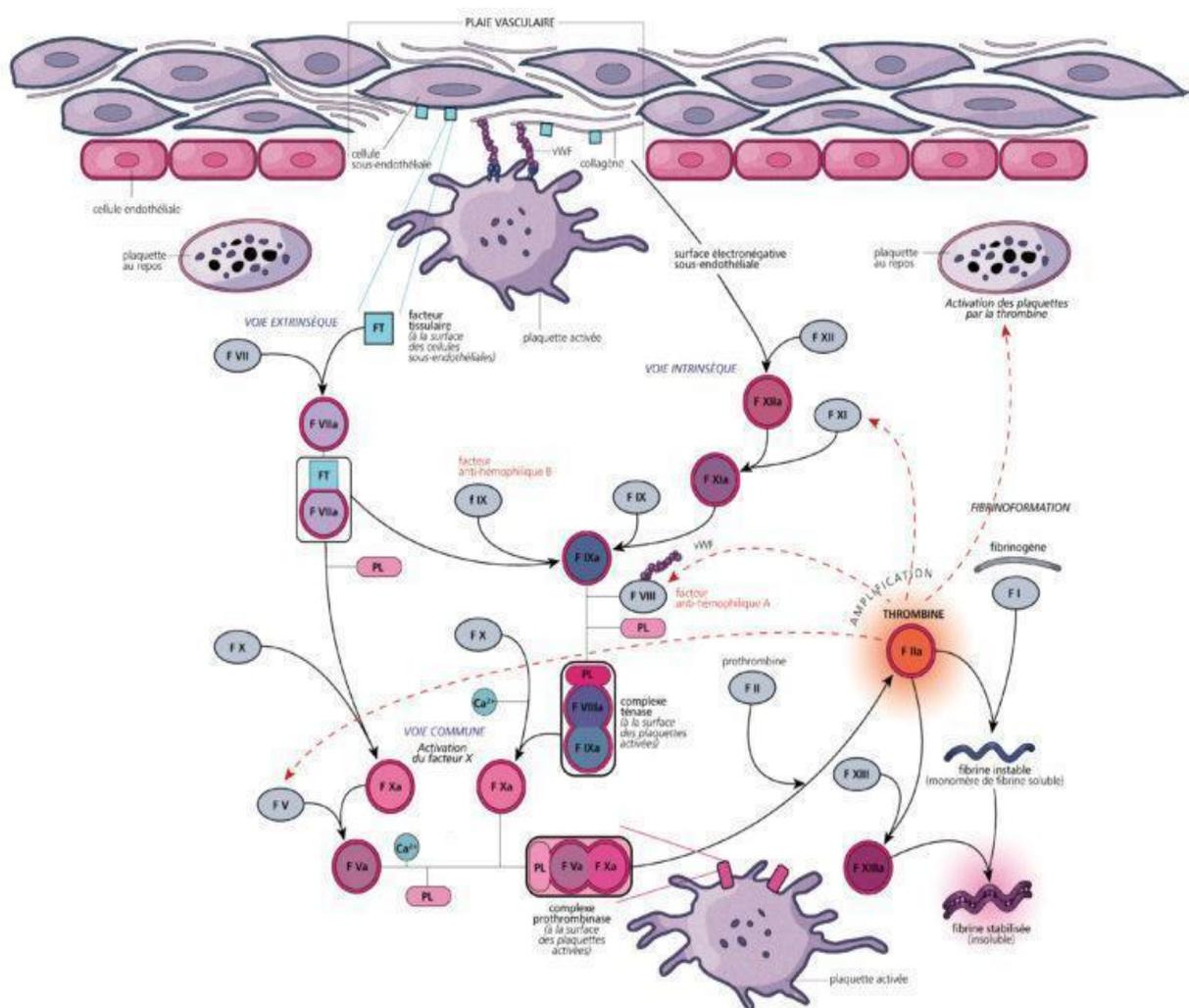
Il est important de trouver une juste posologie entre une dose trop faible, qui antagonise insuffisamment l'héparine circulante et une dose trop importante, qui est grevée de nombreux effets secondaires dangereux : hypotension artérielle, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), réactions allergiques potentiellement sévères dont l'incidence varie de 0,06 à 10,6%<sup>12,13</sup>.

Plusieurs études rapportent une majoration du saignement due à des doses excessives de protamine. Koster et al. ont réalisé un essai contrôlé randomisé en double aveugle sur 30 patients, évaluant le saignement post-opératoire selon le protocole d'administration de la dose de protamine. Ils ont pu mettre en évidence qu'une dose élevée de protamine avec un ratio de doses de protamine/héparine (P/H) de 1,3 par rapport à un ratio de 1 entraîne un sur-risque de saignement, en utilisant la dose initiale d'héparine reçue<sup>14</sup>. Plus tard, Meesters et al. ont conforté ces résultats avec un essai multicentrique, contrôlé et randomisé, portant sur un effectif de 96 patients. Ils ont montré qu'un ratio de doses P/H de 1,3 par rapport à un ratio plus faible de 0,8, majore les saignements post-opératoires et les besoins transfusionnels. Ils retrouvent ces résultats en se basant sur la dose totale d'héparine reçue, comprenant les réinjections potentielles per-opératoires<sup>15</sup>.

Concernant l'hémostase primaire, la protamine diminue l'activation plaquettaire par la réduction de l'interaction entre la glycoprotéine de type 1b et le facteur de Willebrand. Elle diminue aussi l'agrégation plaquettaire par réduction de la libération du stock intracellulaire d'adénosine di-phosphate et du facteur 4 plaquettaire. Ces données ont été retrouvées par plusieurs équipes avec une relation dose-dépendante<sup>16,17</sup>.

Concernant l'hémostase secondaire, Boer et al. ont décrit en 2018 que la protamine induit une diminution du taux de facteur V et VIII activés et donc une baisse de l'action du complexe prothrombinase. Elle diminue aussi l'activation du facteur VII par mobilisation du TFPI et la transformation du fibrinogène en fibrine. Elle contribue ainsi à l'inhibition de la voie externe et à la voie interne de la coagulation de façon dose dépendante<sup>12</sup>. Par ailleurs, la protamine diminue la production de thrombine par rétrocontrôle négatif. Elle limite donc son action sur l'activation plaquettaire et son rôle pro-coagulant dans la cascade de coagulation (figure 2<sup>18</sup>).

Figure 2: Cascade d'activation des facteurs de coagulation<sup>18</sup>



Enfin, les données in vitro suggèrent que la protamine potentialise la fibrinolyse par stimulation de l'activateur tissulaire du plasminogène<sup>12</sup>.

Ainsi, la protamine influence les voies de l'hémostase primaire et secondaire à chaque étape et peut entretenir une coagulopathie en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque.

### **3. Gestion de la réversion de l'héparine par la protamine**

Cette réversion constitue une étape clef de la gestion du saignement post-opératoire, et plusieurs méthodes ont été décrites.

Une première méthode consiste en l'administration d'une dose de protamine corrélée à la dose initiale d'héparine administrée avec un ratio de doses P/H, compris entre 0,8 et 1 selon la durée de chirurgie. Elle se base sur les recommandations de l'European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) et de l'European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA) de 2017, définissant un ratio inférieur à 1 comme objectif<sup>19</sup>.

Une deuxième méthode a été développée par Bull et al. qui décrivent en 1975, une courbe dose-réponse à l'injection d'héparine reçue, grâce à des dosages rapprochés d'ACT<sup>20</sup>. Cependant, ce dosage est pris à défaut en per- et post-opératoire en chirurgie cardiaque du fait de l'hémodilution, de l'hypothermie, de la consommation de plaquettes et de facteurs de coagulation et de l'injection de protamine elle-même<sup>7,9</sup>.

Enfin, une troisième méthode consiste en une titration de la dose de protamine réalisée à l'aide d'un dispositif comme Hepcon® HMS (Hemostasis Management System) Plus (Medtronic®, Minneapolis). Il permet d'abord d'estimer la dose initiale d'héparine nécessaire pour atteindre un objectif d'ACT fixé, de façon délocalisée au bloc opératoire. En mettant en contact des échantillons de sang total avec plusieurs doses

d'héparines ajoutées, il réalise plusieurs ACT simultanément et établit une courbe dose-réponse à l'héparine. Il permet ensuite d'ajuster la dose de protamine nécessaire à l'héparinémie résiduelle, évaluée en fin de CEC. Cette méthode est décrite dans les recommandations européennes de 2017 mais suppose de disposer du matériel nécessaire et d'adapter les pratiques locales de chaque centre, d'autant que la littérature sur ce sujet est source de controverse, avec un bénéfice clinique qui reste à définir<sup>3,12,19,21</sup>.



**Photo 1 : Appareil Hepcon HMS Plus®**

Quelle que soit la méthode utilisée, un dernier dosage d'ACT est réalisé après administration de protamine. Il permet de s'assurer de l'antagonisation totale de l'héparine par le retour de l'ACT à la valeur de référence avant anticoagulation<sup>9</sup>. Dans le cas contraire, et du fait de limites d'interprétation, un bilan complémentaire sera réalisé pour rechercher une autre cause de coagulopathie<sup>12,22</sup>.

#### 4. Les modalités d'héparinisation non souhaitées en post-opératoire

En post-opératoire, le monitoring de l'héparinisation est assuré par le dosage de l'activité anti-facteur X activé (anti-Xa), qui est réalisé en laboratoire sur un échantillon de plasma. Il comporte des délais de résultats plus longs, mais ressort plus performant que l'ACT pour apprécier l'héparinémie circulante en sortie de CEC<sup>8,9,12</sup>.

Le rebond d'héparine (RH) est défini comme une recirculation d'héparine après une réversion complète<sup>22-25</sup>. Il est une des causes systématiquement recherchées en cas de saignements post-opératoires et son incidence est très variable selon les études et les protocoles utilisés, allant de 29 à 52%<sup>22-24,26</sup>. Il est lié d'une part à la demi-vie d'élimination de la protamine qui est plus courte que celle de l'héparine et d'autre part aux liaisons protéiques de l'héparine la rendant inaccessible<sup>22</sup>.

Il faut le différencier d'une réversion incomplète de l'anticoagulation (RI), pour laquelle une héparinémie persiste en post-opératoire immédiat suite à une dose de protamine reçue insuffisante<sup>22,24</sup>.

Les études sur le sujet font rarement cette distinction et emploient de multiples définitions. Celles qui s'intéressent à l'impact clinique du RH sur le saignement post-opératoire sont discordantes et reposent fréquemment sur de faibles effectifs de patients ou sur divers protocoles de réversion de l'héparine. A notre connaissance, aucune étude n'évalue les facteurs de risque de ces modalités d'héparinisation post-opératoires.

## MATERIEL ET METHODES

### 1. Description générale

#### a. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique portant sur une population de patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque sous CEC. Elle est réalisée dans le service d'anesthésie et réanimation de chirurgie cardiovasculaire (CCV) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, entre juin 2016 et décembre 2018.

#### b. Considération éthique et aspect réglementaire

Nous avons déclaré notre protocole au comité d'éthique de la Société Française d'Anesthésie Réanimation sous le numéro d'enregistrement : IRB 00010254 - 2021 – 098. Notre étude ne pose pas de problème éthique particulier et ne relève pas du champ d'application de la réglementation sur les recherches impliquant la personne humaine, telle que définie à l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique, complété par les articles R.1121-1 et R.1121-2. La base de données principale est déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) via le délégué à la protection des données de l'institution en conformité avec la procédure de référence MR004.

### 2. Population étudiée

#### a. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients majeurs, bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous CEC avec un clampage aortique dans notre service de CCV du CHU de Lille. Nous avons identifié la CEC avec un clampage aortique grâce à la mesure de la pression pulsée inférieure à 10 mmHg pendant plus de 20 minutes.

La CEC devait se dérouler sous HNF et celle-ci devait être réversée par de la protamine. Les patients bénéficiaient d'un bilan post-opératoire systématique standardisé, comprenant les dosages de l'anti-Xa.

b. Critères de non-inclusion et d'exclusion

Nous n'avons pas inclus les patients pour lesquels la totalité des dosages d'anti-Xa à la sortie du bloc (H0), 2 heures après (H2) puis 6 heures après (H6) n'étaient pas rapportés.

Nous avons exclu les patients pour lesquels les dosages de l'anti-Xa en période post-opératoire à H0 ou à H2 n'étaient pas rapportés, ceux qui manquaient d'un nombre conséquent de données pré et per-opératoires et ceux qui n'avaient pas de données sur la présence ou non de notre critère de jugement principal.

**3. Objectifs de l'étude**

a. Objectif principal

L'objectif principal est d'analyser l'impact d'une héparinisation non souhaitée en post-opératoire immédiat, dû à une réversion incomplète de l'anticoagulation ou à un rebond d'héparine, sur la survenue d'une complication hémorragique sévère et précoce.

b. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'identifier les facteurs de risque d'une réversion incomplète de l'anticoagulation ou d'un rebond d'héparine, dans le cas où ils ressortent associés au critère de jugement principal.

#### 4. Prise en charge standardisée péri-opératoire

##### a. En pré-opératoire

Dans notre population, les patients bénéficiaient systématiquement dans le cadre du bilan pré-opératoire d'un examen clinique, d'examens paracliniques avec une évaluation de la fonction cardiaque et d'un bilan biologique standard comprenant une numération de formule sanguine, un bilan d'hémostase, une évaluation de la fonction rénale et deux déterminations du groupe sanguin, avec la recherche d'agglutinines irrégulières valides.

##### b. En per-opératoire

Les patients bénéficiaient d'une induction anesthésique intra-veineuse (IV) après pré-oxygénation, d'un monitoring de la curarisation, d'un monitoring de la profondeur d'anesthésie par l'index BIS SPECTRAL avec un objectif entre 40 et 60, de la pose d'un cathéter artériel et d'une voie veineuse centrale. L'analgésie comprenait l'emploi d'un morphinique IV, l'entretien de l'anesthésie était laissé à l'appréciation de l'anesthésiste par une anesthésie intraveineuse à objectif de concentration en cible cérébrale ou une anesthésie inhalatoire utilisant du Sévoflurane. Ils recevaient une ventilation protectrice et l'hématose était assurée grâce aux réglages du balayage et de la fraction inspirée en oxygène de la CEC, guidés par des gazométries artérielles itératives, dont le rythme de réalisation était laissé à l'appréciation de l'équipe soignante.

Les objectifs hémodynamiques visaient au maintien d'une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure à 65 mmHg per-CEC. L'administration d'amines vasoactives ou d'inotropes positifs était effectuée selon les recommandations et les protocoles du service<sup>19</sup>.

Les patients recevaient systématiquement une administration d'Acide Tranexamique à visée anti-fibrinolytique comprenant un bolus de 20mg/kg avant l'incision puis une perfusion continue de 1mg/kg/h. Celle-ci était arrêtée après le premier bilan de coagulation satisfaisant en post-opératoire, en l'absence de saignement.

Un premier dosage d'ACT de référence était réalisé avant l'administration d'héparine, sur un prélèvement de sang total grâce au dispositif Hemochron®. Les patients recevaient ensuite une injection de 300 à 400 UI/kg d'héparine suivie d'un contrôle d'ACT. Un objectif d'ACT supérieur à 400 secondes était admis pour autoriser le départ de la CEC. S'il revenait inférieur, une nouvelle dose d'héparine pouvait être administrée. L'ACT était ensuite contrôlé toutes les 30 minutes, suivi d'éventuelles réinjections d'héparine selon la durée de l'intervention, pour le maintenir au-dessus de 400 secondes.

En fin de CEC, la protamine était administrée en dose unique en intraveineuse lente. Le choix de la dose de protamine était laissé à l'appréciation de l'anesthésiste par rapport à la dose totale d'héparine reçue et la durée de CEC, avec un objectif de retour au dosage d'ACT de référence. En l'absence de correction satisfaisante, une dose complémentaire de protamine pouvait être administrée.

La mise en place de redons péricardiques, médiastinaux et de drains pleuraux ainsi que les électrodes myocardiques était laissée à l'appréciation de l'opérateur et de l'anesthésiste, selon le geste réalisé et les constatations per-opératoires.

### c. En post-opératoire

Les patients étaient systématiquement hospitalisés en réanimation en post-opératoire.

Les prescriptions de remplissage vasculaire, de transfusion sanguine et d'exams complémentaires étaient issues d'une évaluation médicale par l'anesthésiste-

réanimateur. L'indication d'une reprise chirurgicale relevait d'une concertation entre l'anesthésiste-réanimateur et le chirurgien en charge du patient.

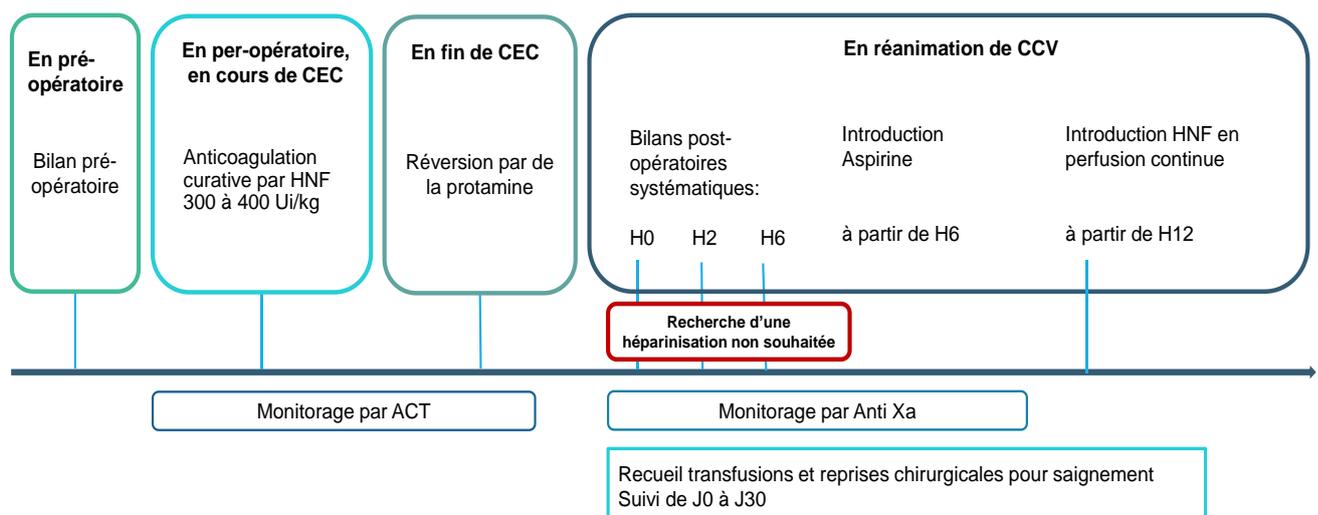
La présence d'héparine circulante était systématiquement recherchée en post-opératoire par le biais d'un dosage de l'anti-Xa à H0, H2 puis H6.

En cas de saignement post-opératoire associé à un anti-Xa positif, il était d'usage d'administrer une nouvelle dose de protamine, dont les modalités sont décidées par l'anesthésiste-réanimateur référent.

En l'absence de complication hémorragique, une anti-agrégation plaquettaire par Aspirine en intra-veineux était débutée à partir de la 6<sup>e</sup> heure post-opératoire puis une héparinothérapie préventive était débutée en perfusion continue à partir de la 12<sup>e</sup> heure post-opératoire, selon un protocole standardisé.

Nous avons illustré la chronologie de cette prise en charge dans la figure 3.

**Figure 3:** Chronologie de la prise en charge standardisée des patients



Nous n'avons pas modifié les pratiques cliniques au cours de la période évaluée dans notre étude.

## 5. Recueil des données

### a. Logiciels utilisés

Les données cliniques analysées ont été extraites de l'entrepôt de données d'anesthésie Diagnostics qui collige les données des dossiers informatisés d'anesthésie, allant de la consultation d'anesthésie jusqu'à la salle de réveil issues du logiciel Diane® (Bow Médical, Amiens, France), les courriers et les comptes-rendus d'examens issus du logiciels Sillage® (GIP SIB®, Rennes, France), et les diagnostics et les actes CCAM, issues du logiciel Cora-PMSI® (McKesson, San Francisco, USA). Cet entrepôt de données est déclaré à la CNIL. Cette requête informatique a été réalisée en langage SQL par M. LAMER au Centre d'Investigation Clinique-Innovation Technologique (CIC-IT) du CHU de Lille. Les données biologiques provenaient de l'entrepôt de données en santé INclude du CHU de Lille. Ces données étaient organisées, nettoyées, consolidées et optimisées afin d'en permettre une extraction simplifiée.

### b. Variables recueillies

Les variables pré-opératoires recueillies étaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel (IMC), la masse maigre et la masse grasse calculée selon le poids, l'IMC et le sexe<sup>27</sup>, les antécédents cardio-vasculaires, rénaux et respiratoires, le score ASA, l'Euroscore 1, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) pré-opératoire, la présence d'une anémie pré-opératoire, la créatininémie et le type de chirurgie.

Les variables per-opératoires recueillies étaient la durée d'anesthésie, de chirurgie et de CEC, les doses totales d'héparine et de protamine utilisées, la transfusion au bloc opératoire, l'administration de Noradrénaline et de Dobutamine en per-opératoire.

Les variables post-opératoires recueillies étaient le score IGS2 (indice de Gravité simplifié 2), la numération sanguine, le bilan de coagulation avec l'anti-Xa, la

créatininémie post-opératoire, la survenue d'un saignement nécessitant une reprise chirurgicale pour hémorragie ou une transfusion massive, la durée de séjour en réanimation et hospitalière et la mortalité à 7 jours post-opératoire, en réanimation et hospitalière.

## **6. Analyses statistiques**

### **a. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal était l'apparition d'une complication hémorragique sévère et précoce, définie par une transfusion massive et/ou à une reprise chirurgicale pour saignement dans les 24 heures post-opératoires d'une chirurgie cardiaque sous CEC.

Les reprises chirurgicales pour saignement étaient définies par les actes de cotations suivants :

- Le drainage d'une collection du péricarde par thoracotomie ou par abord infra-xiphoïdien (DCJA001),
- L'hémostase secondaire à un acte sur le cœur et/ou les vaisseaux intra-thoraciques par thoracotomie (DZSA002),
- La suture de plaie de l'artère subclavière par cervicotomie (ECCA010),
- L'embolisation supra-sélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire par voie artérielle transcutanée (ECSF006),
- La suture de plaie d'artère du membre inférieur par abord direct (EECA009),
- Le décaillotage de la cavité pleurale par thoracotomie (GGJA003),
- La suture de plaie du cœur par thoracotomie sans CEC (DACA001),
- L'évacuation de collection profonde de la peau et des tissus mous par abord direct (QZJA011),

- L'hémostase secondaire à un acte intra-thoracique par thoracotomie (ZBSA001).

Nous avons évalué le recours à une transfusion massive grâce à l'acte de cotation FELF004, intitulé « transfusion supérieure à une demi-masse sanguine ».

b. Schéma de l'étude

A l'aide du seuil de positivité d'anti-Xa supérieur ou égal à 0,1 UI/mL, nous avons pu diviser notre population en trois sous-groupes de patients :

- Groupe 0 : Les patients qui ne présentaient pas d'héparinisation post-opératoire non souhaitée : anti-Xa négative sur les bilans de H0, H2 et H6.
- Groupe RI : Les patients qui présentaient une réversion incomplète : anti-Xa positive dès le bilan de H0.
- Groupe RH : Les patients qui présentaient une réversion complète suivie d'un rebond d'héparine : anti-Xa négative à H0 puis positive à H2 et/ou H6.

Nous avons réalisé une description de notre population générale puis de chaque sous-groupe selon les données pré-, per- et post-opératoires recueillies.

La survenue d'une hémorragie sévère et précoce était analysée sur l'ensemble de la population puis sur chaque sous-groupe.

c. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel SPSS 22 (IBM corporation).

Toutes les variables qualitatives, binaires ou discrètes avec peu de modalités ont été décrites sous forme de fréquences et de pourcentages, puis comparées à l'aide du test du  $\text{Khi}^2$ .

Les variables continues à distribution normale ont été décrites par leurs moyennes et leurs écarts-types. Celles présentant un écart à la normalité ont été décrites sous forme de médianes et interquartiles. La normalité de la distribution des variables continues a été analysée d'après un test de Kolmogorov Smirnov avec analyse des histogrammes. Un test de T de Student et un test de Mann Whitney ont été utilisés pour la comparaison des variables de distribution normale et non normale, respectivement.

Pour répondre à l'objectif principal, nous avons dans un premier temps réalisé une analyse bivariée, en comparant les variables pré-opératoires, per-opératoires et post-opératoires, dont la présence d'une héparine circulante (réversion incomplète ou rebond d'héparine), en fonction de la présence ou non du critère de jugement principal (hémorragie postopératoire sévère précoce).

Afin d'étudier l'association indépendante entre les variables candidates explorées (covariables) en analyse bivariée et le critère de jugement principal, nous avons réalisé une analyse multivariée, basée sur un modèle de régression logistique avec sélection pas-à-pas rétrograde des covariables. Les variables ayant une *p-value* inférieure à 0,2 après l'analyse bivariée étaient incluses dans le modèle. La recherche de colinéarité était réalisée d'après la méthode d'Akaike avec un seuil décisionnel de 2,0. La calibration du modèle était réalisée par le test de Hosmer et Lemeshow et par le calcul du c-Statistique.

Pour les objectifs secondaires, une analyse bivariée était réalisée pour comparer des variables pré-opératoires et per-opératoires en fonction des modalités d'héparinisation non souhaitée, dans le cas où elles sont associées à la survenue d'une complication hémorragique sévère et précoce. Une régression logistique avec sélection pas-à-pas

rétrograde des covariables était ensuite réalisée, pour consolider le caractère indépendant de la prédiction des variables candidates identifiées lors de l'analyse bivariée. Les règles de sélection des variables incluses dans le modèle sont identiques à celles utilisées pour le modèle précédemment décrit.

Les résultats étaient exprimés en Odds Ratio (OR) assortis d'un intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Une valeur de  $p < 0.05$  définissait le seuil de significativité pour toutes les analyses.

# RÉSULTATS

## 1. Diagramme de flux

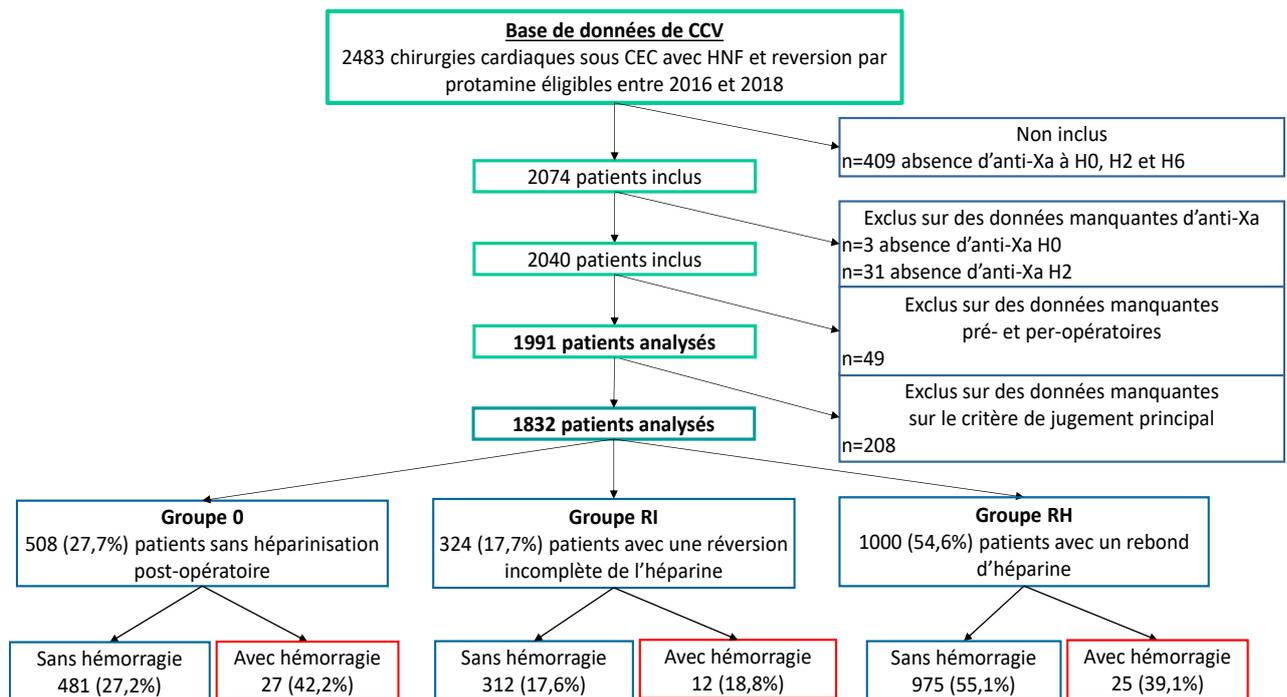
Entre juin 2016 et décembre 2018, nous avons sélectionné 2483 patients éligibles dans notre étude, qui ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque sous CEC, anticoagulés par HNF et réversés par de la protamine.

Parmi eux, nous n'avons pas inclus 409 patients qui n'avaient pas les trois dosages d'anti-Xa à H0, H2 et H6 rapportés. Parmi les 2074 patients restants, nous avons exclu 34 patients pour lesquels il manquait le dosage de l'anti-Xa à H0 ou à H2. Par ailleurs, nous avons exclu 208 patients pour lesquels nous n'avions pas de données recueillies sur la survenue ou non d'une complication hémorragique sévère et précoce.

Au total, nous avons analysé 1832 patients, 508 patients (27,7%) ne présentaient pas d'héparinisation en post-opératoire (groupe 0), 324 patients (17,7%) présentaient une réversion incomplète (groupe RI) et 1000 patients (54,6%) présentaient un rebond d'héparine (groupe RH).

Le diagramme de flux est représenté dans la figure 4.

Figure 4: Diagramme de flux



CCV = chirurgie cardio-vasculaire ; CEC = circulation extra-corporelle ; HNF = héparine non fractionnée ;

Anti-Xa = activité anti facteur X activé ; RI = réversion incomplète ; RH = rebond d'héparine

## 2. Caractéristiques de la population

De juin 2016 à décembre 2018, nous avons considéré 1991 patients dans notre étude dont 559 femmes (28,1%) et 1432 hommes (71,9%), soit un sexe ratio à 2,6. La moyenne d'âge est de  $63 \pm 13$  ans et l'IMC moyen est de  $27,7 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>. Le score ASA le plus représenté était à 3 (87,9%). Les principales comorbidités étaient l'hypertension artérielle (64,6%), la cardiopathie ischémique (43,6%), l'arythmie cardiaque par fibrillation atriale (39,9%) et le diabète (26,1%). La FEVG moyenne était de  $58,6 \pm 11,5\%$ .

Le type de chirurgie le plus fréquent était le pontage aorto-coronarien isolé (34,4%) suivi des chirurgies combinées (31,5%) et de la chirurgie valvulaire aortique (18,9%).

La médiane de la durée de la chirurgie était de 228 [166 - 253] minutes, celle de la durée de CEC est de 90 [61 - 111] minutes et celle de la durée d'anesthésie est de 299 [227 - 318] minutes.

Nous avons retrouvé une médiane de 32272 [25000 - 37500] UI d'héparine (H) reçue et de 27575 [20000 - 30000] UI de protamine (P) reçue avec un ratio de doses H/P médian de 1,20 [1,00 - 1,44], qui est équivalent à un ratio P/H médian de 0,83 [0,69 - 1,00].

Les données pré- et per-opératoires sont présentées dans les tables 1 et 2.

**Table 1** : Caractéristiques pré-opératoires des patients

Données pré-opératoires	Population générale	Données manquantes
<b>Age (année)</b>	63,7 ± 12,7	0
<b>Sexe</b>		49
- Féminin	559 (28,1)	
- Masculin	1432 (71,9)	
<b>IMC (kg / m<sup>2</sup>)</b>	27,7 ± 5,1	42
<b>Masse grasse (kg)</b>	40,3 ± 8,5	45
<b>Masse maigre (kg)</b>	55,7 ± 10,8	45
<b>Score ASA</b>		49
- 1	9 (0,5)	
- 2	116 (5,8)	
- 3	1751 (87,9)	
- 4	113 (5,7)	
- 5	2 (0,1)	
<b>Euroscore 1 (%)</b>	3,3 [1,3 - 4,2]	1365
<b>HTA</b>	1286 (64,6)	49
<b>Diabète</b>	520 (26,1)	49
<b>ACFA</b>	794 (39,9)	49
<b>AOMI</b>	135 (6,8)	49
<b>AVC</b>	9 (0,5)	49
<b>BPCO</b>	132 (6,6)	49
<b>Cardiopathie ischémique</b>	869 (43,6)	49
<b>Insuffisance cardiaque</b>	316 (15,9)	49
<b>FEVG (%)</b>	58,6 ± 11,5	65
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	217 (10,9)	49
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	13,8 ± 2,0	455
<b>Créatininémie (mg/L)</b>	10,5 [8,0 - 11,0]	472

IMC = indice de masse corporelle ; HTA = hypertension artérielle ; ACFA = arythmie cardiaque par fibrillation atriale ; AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC = accident vasculaire cérébral ; BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive ; HTAP = hypertension artérielle pulmonaire ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Résultats donnés en nombre (n) associé à un pourcentage (%) pour les variables qualitatives, en moyenne ± écart-type (ET) pour les variables quantitatives à distribution normale ou en médiane et 1<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> quartile pour les variables quantitatives à distribution asymétrique.

**Table 2** : Caractéristiques per-opératoires des patients

Données per-opératoires	Population générale	Données manquantes
<b>Type de chirurgie</b>		49
Pontage aorto-coronarien	685 (34,4)	
Chirurgie de la valve aortique	377 (18,9)	
Chirurgie de la valve mitrale	92 (4,6)	
Chirurgie de la valve pulmonaire	24 (1,2)	
Chirurgie de la valve tricuspide	20 (1)	
Chirurgie de la crosse aortique	152 (7,6)	
Chirurgies combinées	628 (31,5)	
Transplantation cardiaque	8 (0,4)	
Assistance ventriculaire gauche	5 (0,3)	
<b>Transfusion au bloc opératoire</b>	389 (19,5)	49
<b>Durée d'anesthésie (minutes)</b>	299 [227 - 318]	0
<b>Durée de CEC (minutes)</b>	90 [61 - 111]	0
<b>Durée de chirurgie (minutes)</b>	228 [166 - 253]	0
<b>Dose totale d'héparine reçue (UI)</b>	32272 [25000 - 37500]	66
<b>Dose totale de protamine reçue (UI)</b>	27575 [20000 -30000]	387
<b>Pression artérielle moyenne au bloc opératoire (mmHg)</b>	68,2 [64,3 - 72,2]	50
<b>Noradrénaline en per-opératoire</b>	1005 (50,5)	49
<b>Dobutamine en per-opératoire</b>	222 (11,2)	49

CEC = circulation extra-corporelle ; UI = unités internationales.

Résultats donnés en nombre (n) associé à un pourcentage (%) pour les variables qualitatives ou en médiane et 1<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> quartile pour les variables quantitatives à distribution asymétrique.

En analyse bivariée, dans les groupes sans et avec hémorragie sévère et précoce, il y avait autant de femmes que d'hommes, les patients étaient d'âge et de comorbidités comparables, mais différaient par une plus grande proportion d'insuffisance cardiaque dans le groupe avec hémorragie sévère et précoce (30,0% contre 15,4%,  $p=0,002$ ).

La proportion de chirurgie de pontage aorto-coronarien était plus élevée dans le groupe sans hémorragie (35,1% contre 15,7%) et celles de chirurgie de valve aortique et de chirurgies combinées plus élevées dans le groupe avec hémorragie, respectivement 22,9% contre 18,8% et 45,7% contre 31,0%, avec un  $p<0,001$ .

Les durées médianes d'anesthésie, de chirurgie et de CEC étaient significativement plus longues dans le groupe avec hémorragie par rapport au groupe sans hémorragie ( $p<0,001$ ).

Il y avait significativement plus de patients qui ont nécessité une transfusion au bloc opératoire dans le groupe avec hémorragie, avec une proportion de 45,7% par rapport au groupe sans hémorragie, avec une proportion de 18,6% ( $p<0,001$ ).

Nous avons retrouvé significativement plus de patients qui ont reçu de la Noradrénaline et de la Dobutamine pendant l'intervention, respectivement 82,9% et 22,9% dans le groupe avec hémorragie par rapport à 49,3% et 10,7% dans le groupe sans hémorragie, avec un  $p<0,001$ .

Il n'y avait pas de différence significative de doses reçues d'héparine et de protamine entre les groupes.

Les données pré- et per-opératoires sont présentées dans les tables 3 et 4.

**Table 3** : Analyse bivariée des données pré-opératoires selon l'apparition d'une hémorragie sévère et précoce ou non

Données pré-opératoires	Sans hémorragie	Avec hémorragie	p-value
<b>Age (année)</b>	63,8 ± 12,6	65,1 ± 9,9	NS
<b>Sexe</b>			NS
- Féminin	544 (28,3)	15 (21,4)	
- Masculin	1377 (71,7)	55 (78,2)	
<b>IMC (kg / m<sup>2</sup>)</b>	27,8 ± 5,1	26,3 ± 3,5	0,013
<b>Masse grasse (kg)</b>	40,3 ± 8,5	38,1 ± 6,4	0,016
<b>Masse maigre (kg)</b>	55,8 ± 10,9	56,1 ± 10,0	NS
<b>Score ASA</b>			NS
- 1	9 (0,5)	0 (0)	
- 2	113 (5,9)	3 (4,3)	
- 3	1689 (87,9)	62 (88,6)	
- 4	108 (5,6)	5 (7,1)	
- 5	2 (0,1)	0 (0)	
<b>Euroscore 1</b>	3,4 [1,3 - 4,2]	3,8 [1,6 - 3,3]	NS
<b>HTA</b>	1243 (64,7)	43 (61,4)	NS
<b>Diabète</b>	509 (26,5)	11 (15,7)	NS
<b>ACFA</b>	761 (39,6)	33 (47,1)	NS
<b>AOMI</b>	128 (6,7)	7 (10,0)	NS
<b>AVC</b>	8 (0,4)	1 (1,4)	NS
<b>BPCO</b>	130 (6,8)	2 (2,9)	NS
<b>Cardiopathie ischémique</b>	840 (43,7)	29 (41,4)	NS
<b>Insuffisance cardiaque</b>	295 (15,4)	21 (30,0)	0,002
<b>FEVG (%)</b>	58,6 ± 11,4	56,7 ± 13,7	NS
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	206 (10,7)	11 (15,7)	NS
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	13,8 ± 2,0	13,5 ± 2,0	NS
<b>Créatininémie (mg/L)</b>	10,5 [8,0 - 11,0]	11,0 [8,7 -11,1]	NS

IMC = indice de masse corporelle ; HTA = hypertension artérielle ; ACFA = arythmie cardiaque par fibrillation atriale ; AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC = accident vasculaire cérébral ; BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive ; HTAP = hypertension artérielle pulmonaire ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; NS = non significatif

Résultats donnés en nombre (n) associé à un pourcentage (%) pour les variables qualitatives en moyenne ± écart-type (ET) pour les variables quantitatives à distribution normale ou en médiane et [1<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> quartile] pour les variables quantitatives à distribution asymétrique.

**Table 4** : Analyse bivariée des données per-opératoires selon l'apparition d'une hémorragie sévère et précoce ou non

Données per-opératoires	Sans hémorragie	Avec hémorragie	p-value
<b>Type de chirurgie</b>			<0,001
Pontage aorto-coronarien	674 (35,1)	11 (15,7)	
Chirurgie de la valve aortique	361 (18,8)	16 (22,9)	
Chirurgie de la valve mitrale	89 (4,6)	3 (4,3)	
Chirurgie de la valve pulmonaire	24 (1,2)	0 (0)	
Chirurgie de la valve tricuspide	20 (1,0)	0 (0)	
Chirurgie de la crosse aortique	147 (7,7)	5 (7,1)	
Chirurgies combinées	596 (31,0)	32 (45,7)	
Transplantation cardiaque	7 (0,4)	1 (1,4)	
Assistance ventriculaire gauche	3 (0,2)	2 (2,9)	
<b>Transfusion au bloc opératoire</b>	357 (18,6)	32 (45,7)	<0,001
<b>Durée d'anesthésie (minutes)</b>	299 [228 - 317]	331 [254 - 377]	<0,001
<b>Durée de CEC (minutes)</b>	90 [61 - 110]	111 [77 - 135]	<0,001
<b>Durée de chirurgie (minutes)</b>	226 [167 - 252]	313 [195 - 358]	<0,001
<b>Dose totale d'héparine (UI)</b>	32292 [25000 - 37500]	33390 [28500 - 39750]	NS
<b>Dose totale de protamine (UI)</b>	27462 [20000 - 30000]	30726 [20000 - 35000]	NS (0,130)
<b>PAM per-opératoire (mmHg)</b>	68,2 [64,3 - 72,2]	67,4 [63,8 - 71,8]	NS
<b>Noradrénaline en per-opératoire</b>	947 (49,3)	58 (82,9)	<0,001
<b>Dobutamine en per-opératoire</b>	206 (10,7)	16 (22,9)	0,003

UI = unité internationale ; PAM = pression artérielle moyenne; NS = non significatif

Résultats donnés en nombre (n) associé à un pourcentage (%) pour les variables qualitatives ou en médiane et [1<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> quartile] pour les variables quantitatives à distribution asymétrique.

L'ensemble de notre population a été prise en charge en réanimation en post-opératoire. La durée de séjour médiane en réanimation était de 2,6 [1,0 - 3,0] jours, significativement plus importante dans le groupe avec hémorragie avec 4,2 [1,8 - 5,3] jours contre 2,6 [1,0 - 3,0] jours dans le groupe sans hémorragie ( $p < 0,001$ ).

Quant à la durée de médiane de séjour à l'hôpital, elle était de 11,5 [8,0 - 12,0] jours, 13,6 [9,0 - 15,0] jours dans le groupe avec hémorragie contre 11,4 [8,0 - 12,0] jours dans le groupe sans hémorragie ( $p < 0,001$ ).

Le score d'IGS2 post-opératoire était en moyenne de  $25,5 \pm 13$  dans notre population générale et différait significativement entre les groupes sans hémorragie ou avec hémorragie ( $25,2 \pm 12,9$  et  $34,6 \pm 12,7$  respectivement, avec un  $p < 0,001$ ).

### **3. Impact de l'héparinisation non souhaitée post-opératoire**

Il a été évalué sur un total de 1832 patients pour lesquels les données d'anti-Xa post-opératoires et portant sur le critère de jugement principal étaient complètes.

Nous avons observé 64 patients ayant présenté des complications hémorragiques correspondant à nos critères, soit 3,5% de notre effectif. Parmi eux, 27 (42,2%) étaient dans le groupe 0, 12 (18,8%) étaient dans le groupe RI et 25 (39,1%) étaient dans le groupe RH.

Parmi les 1768 patients (96,5%) ne présentant pas d'hémorragie sévère et précoce, 481 patients (27,2%) étaient dans le groupe 0, 312 patients (17,6%) étaient dans le groupe RI et 975 patients (55,1%) étaient dans le groupe RH.

Au total, dans l'analyse bivariée, les différents profils d'héparinisation des groupes 0, RI et RH étaient associés à la survenue d'une complication hémorragique sévère et précoce, avec test de khi-2 retrouvant un  $p = 0,019$ , permettant ainsi de les intégrer dans une analyse multivariée.

Ces résultats sont présentés dans la table 5.

**Table 5** : Incidences des hémorragies sévères et précoces selon la présence ou non d'une réversion incomplète ou d'un rebond d'héparine en analyse bivariée

	Total	Sans hémorragie	Avec hémorragie	p-value= 0,019
<b>Groupe 0</b>	508 (27,7)	481 (27,2)	27 (42,2)	
<b>Groupe RI</b>	324 (17,7)	312 (17,6)	12 (18,8)	
<b>Groupe RH</b>	1000 (54,6)	975 (55,1)	25 (39,1)	
<b>Total</b>	1832	1768 (96,5)	64 (3,5)	

Groupe 0 = sans héparine circulante ; Groupe RI = avec réversion incomplète ; Groupe RH = avec rebond d'héparine.

Les résultats sont donnés en nombre (n) associé à un pourcentage (%) pour les variables qualitatives.

En analyse multivariée, la RI était associée de façon indépendante à la survenue d'une complication hémorragique avec un OR 2,679 [IC 95% 1,488 - 4,823] et un p=0,001, contrairement au RH qui n'y était pas significativement associé avec un OR de 1,500 [IC 95% 0,725 - 3,103] et un p=0,274.

#### 4. Facteurs de risque de l'héparinisation non souhaitée post-opératoire

La RI étant corrélée à notre critère de jugement principal, nous avons étudié les facteurs de risque de sa survenue.

En analyse bivariée, les données anthropométriques, l'HTA, la nécessité d'administration de Noradrénaline en per-opératoire, les PAM élevées per-opératoires, les doses d'héparine et de protamine étaient identifiés comme des facteurs de risque pré- et per-opératoires.

Les doses totales d'héparine et de protamine était significativement plus élevées dans le groupe avec RI, avec un ratio plus élevé de doses héparine/protamine (H/P) à 1,36 [1,1 - 1,7] par rapport à 1,07 [0,9 - 1,3] dans le groupe 0 (p<0,001).

Les résultats sont détaillés dans les tables 6 et 7.

**Table 6: Facteurs de risque pré-opératoire de réversion incomplète de l'anticoagulation associée à une hémorragie sévère et précoce en analyse bivariée**

Critère pré-opératoire étudié	Groupe 0	Groupe RI	p-value Groupe 0 vs RI
<b>Age (années)</b>	65 [54,5 - 72]	65 [57 - 72]	NS
<b>Sexe</b>			NS
Féminin	144 (27,7)	167 (27,9)	
Masculin	375 (72,3)	431 (72,1)	
<b>IMC (kg / m<sup>2</sup>)</b>	26,7 [23,8 - 29,7]	27,3 [24,6 - 31,2]	0,001
<b>Masse grasse (kg)</b>	38,7 [32,9 - 44,1]	39,5 [34,6 - 45,5]	0,006
<b>Masse maigre (kg)</b>	40,7 [29,7 - 48,7]	43,5 [31,4 - 52,4]	0,005
<b>Score ASA</b>			NS
ASA 1 et 2	42 (8,1%)	39 (6,5)	
ASA ≥ 3	477 (91,9)	559 (93,5)	
<b>Euroscore 1 (%)</b>	2,7 [1,3 - 4,5]	2,3 [1,3 - 3,5]	NS
<b>HTA</b>	308 (59,3)	407 (68,1)	0,003
<b>Diabète</b>	122 (23,5)	168 (28,1)	0,087
<b>ACFA</b>	180 (34,7)	241 (40,3)	0,055
<b>AOMI</b>	35 (6,7)	38 (6,4)	NS
<b>BPCO</b>	34 (3,0)	36 (3,2)	NS
<b>AVC</b>	6 (1,2)	1 (0,2)	0,054
<b>Cardiopathie ischémique</b>	234 (20,9)	256 (22,9)	NS
<b>Insuffisance cardiaque</b>	68 (6,1)	93 (8,3)	NS
<b>FEVG (%)</b>	62 [55 - 65]	60 [52 - 60]	NS
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	47 (9,1)	66 (11,0)	NS
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	14 [12,9 - 14,9]	14 [12,8 - 14,9]	NS
<b>Créatininémie (mg/L)</b>	9,0 [8,0 - 10,7]	9,5 [8,2 - 11,2]	0,007

IMC = indice de masse corporelle ; HTA = hypertension artérielle ; ACFA = arythmie cardiaque par fibrillation atriale ; AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC = accident vasculaire cérébral ; BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive ; HTAP = hypertension artérielle pulmonaire ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Résultats donnés en nombre (n) associé à un pourcentage (%) pour les variables qualitatives ou en médiane et [1<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> quartile] pour les variables quantitatives à distribution asymétrique.

**Table 7: Facteurs de risque per-opératoire de réversion incomplète de l'anticoagulation associée à une hémorragie sévère et précoce en analyse bivariable**

Critère per-opératoire étudié	Groupe 0	Groupe RI	p value Groupe 0 vs RI
<b>Type de chirurgie</b>			NS
Pontage aorto-coronarien	167 (32,9)	216 (37,1)	
Chirurgie de la valve aortique	98 (19,3)	98 (16,8)	
Chirurgie de la valve mitrale	24 (4,7)	27 (4,6)	
Chirurgie de la valve pulmonaire	9 (1,8)	4 (0,7)	
Chirurgie de la valve tricuspide	2 (0,4)	3 (0,5)	
Chirurgie de la crosse aortique	40 (7,9)	53 (9,1)	
Chirurgies combinées	166 (32,7)	177 (30,4)	
Transplantation cardiaque	1 (0,2)	2 (0,3)	
Assistance ventriculaire gauche	1 (0,2)	2 (0,3)	
<b>Transfusion au bloc opératoire</b>	105 (20,7)	113 (19,4)	NS
<b>Durée d'anesthésie (minutes)</b>	261 [227 - 315]	264 [224 - 319]	NS
<b>Durée de CEC (minutes)</b>	80 [59 - 108]	78 [60 - 108]	NS
<b>Durée de chirurgie (minutes)</b>	202 [164 - 252]	202 [164 - 252]	NS
<b>PAM per-opératoire (mmHg)</b>	67,5 [62,6 - 72,0]	68,5 [64,6 - 72,1]	0,005
<b>Noradrénaline en per-opératoire</b>	190 (37,4)	356 (61,2)	<0,001
<b>Dobutamine en per-opératoire</b>	59 (11,6)	69 (11,9)	NS
<b>Dose totale d'héparine reçue (UI)</b>	30000 [25000 - 35000]	32000 [25000 - 39000]	0,01
<b>Dose totale de protamine reçue (UI)</b>	30000 [24000 - 35000]	24000 [20000 - 30000]	0,001
<b>Ratio de doses H/P</b>	1,07 [0,9 - 1,3]	1,36 [1,1 - 1,7]	0,001

Groupe 0 = sans héparine circulante ; Groupe RI = avec réversion incomplète ; Groupe RH = avec rebond d'héparine; UI = unités internationales ; H/P = héparine / protamine.

Résultats donnés en nombre (n) associé à un pourcentage (%) pour les variables qualitatives ou en médiane et [1<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> quartile] pour les variables quantitatives à distribution asymétrique.

En analyse multivariée, nous avons retrouvé un ratio H/P significativement plus élevé dans le groupe RI avec OR à 4,522 [IC 95% 2,971 - 6,883] et un  $p < 0,001$ . La Noradrénaline per-opératoire est quant à elle protectrice sur la survenue de RI, avec un OR à 0,394 [IC 95% 0,280 - 0,555] et un  $p < 0,001$ .

Nous n'avons pas recherché les facteurs de risque associés au RH devant l'absence d'association retrouvée avec la survenue d'une hémorragie sévère et précoce.

### 5. Pronostic post-opératoire

Nous avons comparé les groupe 0 et RI pour définir l'impact clinique post-opératoire de la RI associée à la survenue d'une hémorragie sévère et précoce sur la mortalité en réanimation et hospitalière. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative selon qu'il y ait ou non une RI.

La table 8 résume ces données.

**Table 8** : impact de la réversion incomplète de l'héparine sur la mortalité

Décès au cours du séjour hospitalier	Population générale	Groupe 0	Groupe RI	p-value Groupe RI Vs Groupe 0
<b>À 7 jours post-opératoires</b>	16 (0,8)	9 (0,6)	4 (1,2)	NS
<b>En réanimation de CCV</b>	27 (1,4)	19 (1,2)	6 (1,8)	NS
<b>À l'hôpital</b>	32 (1,6)	22 (1,4)	7 (0,4)	NS

CCV = chirurgie cardio-vasculaire

Résultats donnés en nombre (n) associé à un pourcentage (%) pour les variables qualitatives.

## DISCUSSION

Notre étude, menée de manière rétrospective sur 2040 patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque sous CEC, retrouve une incidence de 17,7% de RI et de 54,6% de RH d'une part et 3,5% de reprise chirurgicale pour saignement d'autre part.

La RI est associée de façon significative à la survenue d'une hémorragie sévère et précoce avec comme facteurs indépendants identifiés en multivariée la Noradrénaline per-opératoire (protectrice) et le ratio de doses H/P élevé (à risque). Le RH n'est pas associé au critère de jugement principal dans notre étude.

La majorité des études portant sur l'héparinisation non souhaitée en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque sous CEC s'intéressent au RH. Elles sont anciennes et reposent sur de faibles effectifs de patients, avec des pratiques moins superposables à celles d'aujourd'hui. Elles rapportent fréquemment une absence d'association significative avec une majoration du saignement post-opératoire, du taux de transfusion ou de reprise chirurgicale, et ses facteurs de risque ne sont pas identifiés<sup>28-30</sup>.

La littérature plus récente s'intéresse aux protocoles de réversion de l'héparine et aux moyens de monitoring. Les saignements post-opératoires, au travers des taux de transfusions et de reprises chirurgicales, sont considérés comme des critères de jugement secondaires dans la plupart des cas, avec des résultats discordants<sup>14,22,24</sup>.

## 1. La définition des modalités d'héparinisation non souhaitées en post-opératoires

Le RH dans les suites opératoires d'une chirurgie cardiaque sous CEC a été identifié depuis de nombreuses années et est conditionné par la gestion de la réversion de l'héparine par la protamine. C'est un événement fréquent et impliqué dans l'apparition d'anomalies de la coagulation, mais son impact sur les saignements post-opératoires reste à préciser. Il est d'autant plus difficile à analyser qu'il faut le différencier d'une RI<sup>22,24</sup>. Ichikawa et al. ont insisté sur cette nuance en étudiant les prélèvements sanguins à intervalles réguliers chez 31 patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque sous CEC<sup>24</sup>. Cette équipe n'a pas retrouvé de majoration significative du saignement post-opératoire. Cette subtilité n'est pas toujours prise en compte dans les études portant sur le sujet, ce qui peut fausser les résultats en augmentant le taux de saignements post-opératoires, considérés à tort comme liés à un RH. Afin de s'émanciper de ce facteur confondant, nous avons recueilli les anti-Xa post-opératoires faits à intervalles réguliers pour définir nos sous-groupes de population.

L'incidence retrouvée de rebond d'héparine dans notre étude (54,6%) est supérieure aux données de la littérature. C'est en partie lié à la multiplicité des définitions du rebond d'héparine décrites. Plusieurs équipes l'ont identifié selon le dosage d'anti-Xa dans les 2 à 4 heures suivant la fin de la perfusion d'héparine<sup>23,24,31</sup>. D'autres équipes l'ont défini par la réapparition d'un état d'hypocoagulabilité après la réversion, ou bien par rapport au dosage d'ACT. Là encore, il existe plusieurs méthodes employées en considérant par exemple un ACT augmenté de 10% par rapport à sa valeur retrouvée après réversion ou un ACT supérieur à 120 secondes sur les contrôles post-opératoires<sup>28,31,32</sup>. Aujourd'hui, le dosage de l'anti-Xa est reconnu plus fiable pour le monitoring de l'héparine résiduelle en post-opératoire de chirurgie cardiaque<sup>8,9,12</sup>.

Ainsi, nous avons basé nos définitions sur ce dosage, avec un seuil de positivité supérieur ou égal à 0,1 UI/mL. C'est le seuil minimal détectable par notre laboratoire, expliquant probablement notre incidence élevée de RH.

Notre étude a permis de mieux comprendre les phénomènes d'héparinisation non souhaitée. Nous avons utilisé le premier dosage d'anti-Xa à l'arrivée en réanimation pour définir la RI sur un sentiment clinique que le RH vrai semble plus tardif. Cependant, nous n'avons pas de données concernant le temps écoulé entre l'injection de protamine et la réalisation du premier dosage d'héparine. A partir de ce constat, il est possible que nous ayons défini des RI comme telles, alors qu'elles pourraient être en réalité des RH très précoces. Différencier ces deux modalités d'héparinisation non souhaitées en post-opératoire permet de ne pas occulter un des leviers d'amélioration de nos prises en charge, sur la qualité d'antagonisation au bloc opératoire, puis sur la gestion du rebond d'héparine en post-opératoire.

Enfin, nous observons des pertes de données du dosage à H6 de l'héparine, probablement en partie dues au fait qu'en cas de saignement important nécessitant une reprise chirurgicale, le patient est au bloc opératoire à H6 et sort de la prise en charge standardisée. Il ne bénéficie pas des mêmes bilans par la suite. C'est pourquoi nous avons exclu les patients pour lesquels les dosages d'anti-Xa à H0 ou H2 manquaient mais nous avons gardé ceux pour lesquels les dosages à H6 n'étaient pas réalisés.

## **2. L'impact clinique**

Le critère de jugement principal porte en partie sur le taux de reprise chirurgicale pour un saignement dans les 24 heures post-opératoires. D'une part, il s'agit du critère le plus pourvoyeur de morbi-mortalité pour les patients en cas de saignement post-opératoire d'une chirurgie cardiaque<sup>33-37</sup>. D'autre part, ce choix repose sur la définition

UDBP de l'équipe de Dyke et al. qui permet d'apprécier l'importance du saignement post-opératoire<sup>38</sup>. Elle nous a permis de nous émanciper de l'absence de recueil informatisé du volume de saignement et des données manquantes sur le taux de plaquettes et le fibrinogène post-opératoires. Ainsi, les patients qui nécessitaient une reprise chirurgicale pour un saignement étaient classés parmi ceux qui présentaient un saignement post-opératoire sévère.

Nous avons défini le délai de la reprise chirurgicale à 24 heures post-opératoire en se basant sur les seuils fréquemment employés dans la littérature allant de 3 à 24 heures post-opératoire<sup>36,37,39,40</sup>. Par ailleurs, un protocole de service prévoit l'introduction d'une antiagrégation plaquettaire à partir de la 6<sup>e</sup> heure post-opératoire puis d'une perfusion continue d'héparine à partir de la 12<sup>e</sup> heure post-opératoire à visée prophylactique des complications thrombo-emboliques. Le choix de ce délai s'explique par la recherche d'un saignement imputable à l'héparinisation non souhaitée en post-opératoire, en limitant ainsi le biais lié à l'initiation de ces thérapeutiques.

Le taux de reprise chirurgicale dans les 24 heures qui est retrouvé dans notre étude est de 3,5%. La littérature rapporte des taux similaires compris entre 2 et 8%<sup>33-35,37,41,42</sup>. On peut penser que le nombre de reprises chirurgicales imputables à une héparinisation non souhaitée est diminué grâce à la surveillance systématique de l'héparinémie. En effet, une antagonisation complémentaire en cas de saignements post-opératoires diminue probablement l'incidence de notre critère de jugement principal. Nous n'avons malheureusement pas pu avoir accès aux données d'injections de protamine additionnelles pour identifier leurs fréquences et leurs retentissements sur le contrôle des saignements post-opératoires.

Notre critère de jugement principal est déterminant cliniquement mais peu sensible, avec un nombre d'événements peu important. Afin d'affiner l'évaluation de l'impact des

modalités d'héparinisation non souhaitées en post-opératoire, il conviendra d'étudier des critères plus fins, notamment le détail des transfusions de produits sanguins, dans un objectif d'optimiser leur administration au sein de notre centre.

En outre, la RI ressort associée à la survenue d'une hémorragie sévère et précoce dans notre analyse multivariée, contrairement au RH qui tend vers une majoration du saignement post-opératoire sans association significative, malgré une fréquence importante dans notre population. Ces résultats illustrent peut-être une bonne prise en charge du rebond d'héparine associé à un saignement post-opératoire sévère dans notre service. Ils traduisent aussi une marge de progression possible concernant la gestion de la réversion au bloc opératoire pour limiter les RI associées à un saignement sévère et précoce.

Les études sur le RH intègrent souvent le saignement post-opératoire dans les objectifs secondaires sans retrouver d'association significative. Elles comportent aussi de nombreux autres biais (faibles effectifs, méthodes de réversion et de monitoring de l'héparine différentes, critères de saignement post-opératoire multiples), ce qui limite l'extrapolation de leurs résultats<sup>22,24,29</sup>. L'équipe de Subramaniam et al. est l'une des rares à avoir montré en 1995, dans un essai prospectif sur 32 patients, une majoration du saignement post-opératoire lié à la présence d'un RH mais sans augmentation significative du taux de reprise chirurgicale ou de transfusion. Ces saignements ont été rapidement contrôlés avec l'injection d'une dose supplémentaire de protamine<sup>28</sup>. Cette constatation est par ailleurs à nuancer car l'étude rapporte un ratio de doses P/H à 1,54, qui est supérieur à celui décrit dans les recommandations actuelles pour limiter les complications hémorragiques post-opératoires<sup>43</sup>.

Certaines équipes se sont intéressées à des protocoles d'administration continue de protamine en post-opératoire afin de limiter l'apparition d'un rebond d'héparine. Teoh

et al. ont réalisé un essai contrôlé randomisé entre un groupe recevant une perfusion continue de protamine à 25mg/h sur 6h, comparé à un groupe placebo en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque sous CEC sur 300 patients. Ils mettent en évidence une réduction de l'incidence du rebond d'héparine avec une perfusion continue de protamine et une diminution du saignement post-opératoire de 13% (soit environ 100mL) sans influencer sur le taux de transfusion<sup>30</sup>. L'étude comporte comme principal biais d'interprétation, la possibilité d'administration d'une dose supplémentaire de protamine selon l'apparition d'un saignement post-opératoire. Ce recours a été nécessaire plus fréquemment dans le groupe contrôle et peut avoir diminué la différence de saignement entre les groupes. Enfin il reste à discuter la pertinence clinique d'une diminution du saignement de 100mL. Une autre équipe a réalisé un essai prospectif contrôlé non randomisé sur deux groupes de 50 patients dans une population présentant un IMC inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup>, recevant ou non une perfusion continue de protamine en post-opératoire. Elle a montré une diminution du saignement post-opératoire et du taux de transfusion dans le groupe avec entretien, mais le RH n'a pas été identifié en tant que tel dans l'autre groupe<sup>44</sup>.

Or, la protamine présente des effets secondaires délétères en post-opératoire de chirurgie cardiaque comme décrits précédemment. Se pose alors la question de l'intérêt d'entretenir la réversion avec une perfusion continue pour limiter l'apparition d'une héparinisation post-opératoire non souhaitée, dans un contexte où la littérature ne semble pas retrouver d'impact clinique significatif du RH sur le saignement post-opératoire. Notre étude portant sur un grand nombre de patients ne permet pas d'appuyer cette stratégie. La réversion continue post-opératoire par une perfusion prolongée de protamine ne fait pas partie des dernières recommandations européennes de 2019 et n'est pas employée dans notre service<sup>43</sup>. L'enjeu est donc

d'évaluer l'intérêt d'une dose de protamine plus importante en sortie de CEC, en vue de diminuer la morbi-mortalité des patients, tout en veillant à limiter la iatrogénie d'un surdosage.

De façon paradoxale, nous observons en analyse bivariée une incidence de complications hémorragiques plus importante dans le groupe 0 (42,2%) que dans les groupes RI (18,8%) et RH (39,1%). Parmi les explications possibles, les patients à risque hémorragique bénéficieraient d'une surveillance plus rigoureuse avec une antagonisation soignée, limitant ainsi l'apparition de RI ou de RH. Aussi, la réalisation du bilan de H0 peut être retardée par rapport à la sortie de CEC et l'administration de protamine, en lien avec des temps opératoires d'hémostase prolongés. D'ailleurs, le groupe 0 n'est pas significativement associé au critère de jugement principal en analyse multivariée.

### **3. Les facteurs de risques de l'héparinisation non souhaitée en post-opératoire**

L'identification des facteurs de risque de la RI associée à une complication hémorragique sévère et précoce a pour but de définir une population susceptible de bénéficier de mesures préventives. L'objectif étant d'individualiser le protocole de réversion pour limiter la morbi-mortalité liée à un saignement post-opératoire.

Les variables étudiées étaient prédéfinies avant l'analyse statistique. Leur choix était orienté sur les données de la littérature, portant sur les facteurs de risques de saignement post-opératoire d'une chirurgie cardiaque sous CEC, à défaut de données disponibles portant sur les facteurs de risque de RI ou de RH<sup>33,41,45</sup>.

Dans ces études, l'âge, le sexe féminin, l'athérosclérose et le recours à une transfusion au bloc opératoire sont des facteurs de risque identifiés de complication

hémorragiques post-opératoires de façon répétée<sup>33,35,41</sup>. Ces facteurs ne sont pas associés à la RI dans notre travail.

En particulier, pour évaluer l'association avec la présence d'une athérosclérose, nous avons choisi d'évaluer les antécédents d'AOMI sans retrouver d'association significative. Il peut s'agir d'une sous-population atteinte d'athérosclérose qui diminue son influence potentielle sur la RI. Une seconde hypothèse repose sur une physiopathologie du saignement différente chez ces patients. Il serait d'avantage lié à une fragilité des vaisseaux plutôt qu'à une coagulopathie, ce qui interférerait avec le critère de jugement principal de notre étude, sans pouvoir l'affirmer.

D'un autre côté, nous avons retrouvé comme associés significativement à la RI les données anthropométriques, l'HTA, la PAM per-opératoire, l'utilisation de Noradrénaline per-opératoire et le ratio de doses H/P dans une analyse bivariée.

Pour justifier ces résultats sur les données anthropométriques, la dose d'héparine est administrée selon le poids réel du patient. En effet, il s'agit d'une molécule hydrophile pour laquelle le volume de distribution est proche du volume plasmatique du patient. L'avantage en chirurgie cardio-vasculaire est l'accès à un monitoring délocalisé qui permet un ajustement des posologies en temps réel, y compris chez les patients qui nécessitent une surveillance plus rapprochée sur ce point, notamment dans le cadre d'une obésité<sup>46,47</sup>. Ceci explique probablement l'absence d'association significative en analyse multivariée de l'IMC, la masse maigre et la masse grasse avec l'apparition d'une RI<sup>6,46</sup>.

La PAM per-opératoire et l'HTA ne sont pas retrouvées associées de façon indépendante dans l'analyse multivariée, ce qui témoigne de facteurs confondants dans notre étude.

Cependant, nous avons identifié deux facteurs indépendants de survenue d'une RI en analyse multivariée qui sont l'utilisation per-opératoire de Noradrénaline comme facteur protecteur (OR 0,394 [IC 95% 0,280 - 0,555],  $p < 0,001$ ) et le ratio de doses H/P élevé comme facteur de risque de RI (OR 4,522 [IC 95% 2,971 - 6,883],  $p < 0,001$ ).

Concernant l'utilisation de Noradrénaline per-opératoire plus fréquente dans le groupe RI (61,2% contre 37,4% dans le groupe 0 avec un  $p < 0,001$ ), plusieurs hypothèses sont émises. Les patients présentant un état hémodynamique plus précaire peuvent avoir une hypovolémie associée, qui diminue leur volume de distribution. Celui-ci est davantage réduit par la vasoconstriction induite par la noradrénaline, conduisant à une héparine plasmatique plus élevée après son administration. L'objectif d'ACT est plus facilement atteint, ce qui réduit la dose totale d'héparine nécessaire. Une autre hypothèse est la possible coexistence de troubles de la coagulation ou d'un saignement actif chez ces patients instables sur le plan hémodynamique, ce qui pourrait limiter l'anticoagulation per-opératoire afin de mieux contrôler l'hémostase. Enfin, il est possible que la Noradrénaline joue un rôle vasculaire en diminuant les liaisons protéiques et en augmentant ainsi la forme libre de l'héparine, plus facilement antagonisable ensuite par la protamine.

Quant au ratio de doses H/P, celui-ci dépend de façon évidente du poids du patient et de la durée de CEC en lien avec les réinjections d'héparine. Néanmoins, il est identifié comme un facteur indépendant de RI avec hémorragie, ce qui suggère que l'administration insuffisante de protamine pourrait être délétère et nous encourage à employer des doses plus importantes en fin de CEC. Or dans la littérature, les études ont des conclusions qui orientent plutôt vers une restriction des doses de protamine<sup>14,15,19</sup>. Ces observations rappellent la cible étroite du ratio de doses H/P optimal, et soulignent le besoin de poursuivre la recherche dans ce domaine.

D'autre part, les études sur le sujet s'appuient plus fréquemment sur le ratio de doses de protamine/héparine (P/H). Notre ratio P/H médian est à 0,83 [0,69 - 1,00], en se basant sur la dose totale d'héparine reçue en per-opératoire. Là encore, plusieurs usages sont rapportés dans la littérature selon que le ratio de doses P/H porte sur la dose initiale ou la dose totale d'héparine reçue<sup>12,14,15</sup>. Notre ratio de doses P/H tends vers celui privilégié dans les études pour limiter les complications hémorragiques, c'est-à-dire inférieur à 1, à la nuance près que les dernières recommandations européennes mises à jour en 2019 préconisent de le calculer selon la dose initiale d'héparine<sup>43</sup>.

Enfin, nous avons eu une alerte des organismes de l'agence du médicament en 2020 sur des lots de protamine ayant une activité diminuée de 25%, mettant probablement en avant des difficultés d'ajustement des doses de protamine reçues par les patients<sup>48</sup>. Ceci étaye le fait qu'une meilleure compréhension de la réversion, guidée par un monitoring de la coagulation individualisé, est primordiale dans notre exercice.

#### **4. Forces de l'étude**

Elle repose sur un nombre important de patients qui sont inclus sur une période prolongée et qui bénéficient des dernières avancées techniques de CEC. Ils constituent une population représentative permettant d'extrapoler les résultats. En effet, les études qui s'intéressent aux retentissements cliniques du RH ou de la RI datent de la fin du vingtième siècle et reposent sur de faibles effectifs de patients. Il n'existe pas d'étude portant sur leurs facteurs de risque à notre connaissance.

Notre recueil est réalisé au sein d'un centre spécialisé en chirurgie cardiaque réalisant en moyenne 1500 interventions sous CEC par an. Les patients sont soignés par une équipe médicale et paramédicale spécialisée dans ce domaine d'expertise.

Le critère de jugement principal porte sur les reprises chirurgicales et les transfusions qui sont des complications déterminantes cliniquement, d'autant plus qu'elles sont systématiquement recueillies informatiquement.

## **5. Limites de l'étude**

Tout d'abord d'un point de vue méthodologique, cette étude est observationnelle, monocentrique et rétrospective.

Ensuite, nous avons considéré que les consignes de suspension des traitements personnels par antiagrégants plaquettaire et anticoagulants ont été gérées en consultation d'anesthésie en préopératoire selon les dernières recommandations<sup>49,50</sup>. Ceci dit, nous n'avons pas pu récupérer de données confirmant le suivi de ces recommandations ni de la bonne observance thérapeutique des patients.

Par ailleurs, les prescriptions et les feuilles de surveillance des patients ne sont informatisées que depuis février 2020 dans notre service de réanimation. Ainsi, le recueil de certaines données n'était pas informatisé au moment de la prise en charge des patients, ce qui génère des données manquantes. Ainsi, nous n'avons pas pu étudier l'influence d'un traitement personnel par Clopidogrel, d'un antécédent de chirurgie cardiaque (patient redux) à l'origine d'adhérences et de difficultés opératoires ou de la sortie de bloc opératoire sous assistance de type Extracorporeal Life Support. Enfin, nous n'avons pas pu récupérer les données concernant la surveillance de la température, la quantité de remplissage, ni la calcémie ionisée en péri-opératoire, alors que ce sont des facteurs déterminants de la qualité de l'hémostase.

Les recommandations sur la gestion de l'héparine et de la protamine actuelles sont de faibles niveaux de preuve, limitant l'uniformisation des pratiques et divers protocoles sont employés dans notre centre<sup>43</sup>. La dose de protamine était donc dépendante des

habitudes de l'anesthésiste en charge du patient, complexifiant l'interprétation de nos résultats, d'autant plus que nous n'avons pas eu accès aux données sur le monitoring de l'ACT per-opératoire.

Notre critère de jugement principal repose en partie sur le taux de reprise chirurgicale pour cause hémorragique mais nous n'avons pas pu identifier la source de ce saignement. Si elle implique une origine chirurgicale, l'impact de l'héparinisation post-opératoire non souhaitée peut être surestimé dans notre étude.

D'autre part, nous n'avons eu accès aux détails des transfusions reçues, ni à la quantification du saignement recueilli dans les redons ou les drains, ni à la nécessité de réinjection de protamine en post-opératoire. L'absence de ces informations peut conduire à sous-estimer l'influence d'un RH ou d'une RI sur les saignements post-opératoires. Cette association est d'autant plus difficile à analyser, qu'une majorité des RH ou RI symptomatiques, c'est-à-dire concomitants à une complication hémorragique constatée en réanimation, sont déjà réversés par de la protamine, ce qui permet probablement d'éviter le recours à une reprise chirurgicale dans certains cas.

Enfin, nous n'avons pas pu identifier dans notre étude la proportion de chirurgies urgentes, alors qu'elles sont associées à un sur-risque de saignement post-opératoire dans plusieurs études<sup>33,35,39</sup>. Son impact sur l'apparition d'une RI ou d'un RH reste incertain.

## **6. Perspectives**

Notre étude a pu mettre en évidence les difficultés que rencontrent les anesthésistes et réanimateurs devant un manque de consensus fort concernant le monitoring des doses d'héparine per-opératoires et de protamine post-opératoires. Ceci contribue à démultiplier les pratiques et cette absence d'homogénéisation peut être source

d'erreurs. C'est pourquoi il est essentiel de suivre les progrès technologiques dans le domaine, pour faire évoluer le monitoring et la prise en charge des patients.

Nous avons retrouvé plusieurs méthodes de réversion de l'héparine décrites dans la littérature avec notamment, l'emploi d'un ratio de doses P/H compris entre 0,8 et 1, l'emploi d'une courbe-dose réponse réalisée grâce à des dosages rapprochés d'ACT (développée par Bull et al.) ou l'emploi d'une technique de titration par HMS.

Tout d'abord, les études comparatives avec et sans monitoring des doses d'héparine par ACT retrouvent une baisse significative du saignement post-opératoire avec la diminution des doses d'héparine et de protamine utilisées<sup>26,51</sup>. Cette méthode se heurte aux limites d'interprétation du dosage d'ACT qui lui sont connues et fréquentes en chirurgie cardiaque (hypothermie, hémodilution, injection de protamine)<sup>7,9</sup>.

Ainsi, l'HMS offre la possibilité d'établir une courbe dose-réponse de l'héparine et permet ensuite de titrer la dose de protamine en l'ajustant à l'héparinémie résiduelle, de fin de CEC. Pifarré et al. ont montré qu'avec cette méthode, ils diminuaient les saignements post-opératoires et les besoins transfusionnels par rapport au monitoring avec l'ACT seul. Ces résultats seront confortés par plusieurs équipes par la suite<sup>14,26,52</sup>. Une revue de la littérature, réalisée par Aziz et al., a montré que l'HMS conduit à administrer des doses plus importantes d'héparine et des doses plus faibles de protamine, conduisant à une diminution de l'activation de la coagulation et de la cascade inflammatoire induites par la CEC. L'avantage est un dosage délocalisé sur sang total, mais l'étude n'a pas permis de mettre en évidence un effet sur le saignement post-opératoire ni sur le taux de transfusion<sup>53</sup>.

En 2013, Wang et al. ont conduit une méta-analyse portant sur quatre essais contrôlés randomisés qui comparent deux de ces méthodes, la titration de la protamine par

HMS par rapport à la méthode du ratio de doses. Ils rapportent une réduction significative des saignements post-opératoires en titrant les doses<sup>54</sup>. Cependant, ces études portent sur de faibles effectifs de patients et manquent de comparabilité sur le type de chirurgie étudié ou le moyen utilisé pour déterminer la dose de protamine utilisée.

Plus récemment, en 2016, deux revues de la littérature s'opposent concernant la généralisation de l'usage de l'Hepcon HMS pour titrer la dose de réversion par la protamine<sup>3,21</sup>. L'équipe « pro » rapporte une bonne corrélation de l'héparinémie estimée par l'anti-Xa, y compris en période de CEC et des besoins réduits de protamine. Elle rejoint les résultats de la méta-analyse de l'équipe de Wang et al. en décrivant une baisse significative du saignement et des transfusions post-opératoires en utilisant l'Hepcon HMS. Ce dispositif présente l'avantage d'avoir un suivi cinétique, incluant d'éventuelles réinjections d'héparine, contrairement à l'ACT. L'équipe « con » ne recommande pas son emploi en pratique courante car l'estimation du volume de distribution est faussée en chirurgie cardiaque sous CEC du fait de l'hémodilution. L'HMS induirait ainsi une erreur de 7,4 à 16,9% des doses d'héparine estimée pour atteindre un objectif d'ACT respectivement à 300 et 350 secondes. D'autre part, ils rapportent une sous-estimation de l'action anticoagulante du TFPI qui est libéré dans le plasma par des doses élevées d'héparine reçues, ce qui pourrait conduire à sur-doser l'héparine. Enfin, ils critiquent les études en faveur de l'usage de l'HMS, qui sont basées sur de faibles effectifs de patients, des chirurgies de durée courtes inférieures à 2h ou sans redux, avec un recours libéral à la transfusion, ce qui limite leur comparabilité.

Cette méthode de réversion par HMS est reprise dans les recommandations européennes plus récentes de 2019 dans un souci d'individualisation des protocoles, mais requiert des études avec un plus haut niveau de preuve<sup>43</sup>.

La littérature portant sur la gestion de l'héparinisation non souhaitée en post-opératoire est source de controverse avec un bénéfice clinique qui reste à définir, ce qui imite l'homogénéisation des pratiques<sup>3,12,19,21</sup>.

En fin d'intervention, en cas de trouble de l'hémostase avec un allongement persistant de l'ACT et du fait de ses limites d'interprétation, nous utilisons depuis 2019 une technique de thromboélastographie (ROTEM®) dans notre service pour affiner notre prise en charge hémostatique péri-opératoire. La place de cette technique ou de la thromboélastographie (TEG®) pour les centres qui en disposent, reste elle aussi à définir par des travaux de recherche complémentaires. En effet, elles informent de la persistance d'héparine circulante ou mettent en évidence une autre cause de coagulopathie qui pourraient améliorer notre compréhension d'une coagulopathie péri-opératoire et guider notre prise en charge<sup>12,22</sup>.

Le seuil de positivité du rebond d'héparine n'est pas clairement défini dans la littérature, allant de 0,04 et 0,5 UI/mL selon les études<sup>23,24,31</sup>. S'il est trop bas, il conduit à surestimer le nombre de patients présentant un rebond mais s'il est trop haut, il minimise son impact clinique. Une étude complémentaire sera de rechercher le seuil d'anti-Xa le plus pertinent sur le plan clinique, avec la réalisation d'une courbe ROC.

Enfin, une nouvelle étude de confirmation avec une méthodologie plus robuste et un recueil plus exhaustif de données semblent nécessaires pour conforter nos résultats. L'informatisation de notre service depuis février 2020 avec l'usage du logiciel IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA – Philips) permettra de mieux colliger

les données des patients. Il s'agira par exemple d'évaluer une prise en charge uniforme au sein d'une cohorte prospective, de préférence multicentrique permettant de préciser la corrélation entre les différentes modalités d'héparinisation post-opératoires non souhaitées avec le risque hémorragique.

## CONCLUSION

Notre étude rétrospective, qui repose sur un effectif conséquent de patients, démontre la réalité d'une héparinisation non souhaitée en post-opératoire. Elle rapporte une incidence de 17,7% de RI et de 54,6% de RH en fixant un seuil bas de positivité d'anti-Xa et de 3,5% de complications hémorragiques sévères et précoces.

Nous avons retrouvé une association entre la RI et la survenue d'une complication hémorragique sévère et précoce, grâce à l'analyse des reprises chirurgicales pour saignement et des transfusions massives dans les 24 heures post-opératoires. Comme facteurs associés à l'apparition de la RI, nous avons identifié le ratio de doses H/P élevé comme à risque et l'administration de Noradrénaline en per-opératoire comme protecteur.

En outre, nous n'avons pas montré d'association entre le RH et le critère de jugement principal, mais ces conclusions ne permettent pas d'écarter un lien avec l'apparition d'un saignement post-opératoire. En effet, il nous manque des données essentielles pour évaluer son contrôle après une réversion complémentaire par de la protamine et pour analyser son retentissement clinique en terme de quantité de saignement et de nécessité de transfusions.

Notre étude permet d'améliorer notre compréhension de l'héparinisation non souhaitée post-opératoire et de son impact clinique puis d'identifier une population à risque qui pourrait bénéficier d'une prise en charge individualisée.

Il conviendra désormais de préciser les définitions de RH et de la RI à l'aide d'un seuil d'anti-Xa pertinent cliniquement. Enfin, il apparaît intéressant de tenir compte de ces résultats dans notre réflexion future sur la gestion de l'anticoagulation et de sa réversion, dans le but de mieux maîtriser les risques thrombotiques et hémorragiques après une chirurgie cardiaque sous CEC, et d'améliorer ainsi le pronostic des patients.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pavie A, Logeais Y, Wattel F, et al. La chirurgie cardiaque en 2025. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2016;200(8-9):1677-1691. doi:10.1016/S0001-4079(19)30578-3
2. 08. Coagulation, anticoagulation et hémostase en chirurgie cardiaque | Précis d'Anesthésie Cardiaque 5. Accessed July 4, 2020. <https://www.pac5.ch/fr/course/164/08-coagulation-anticoagulation-et-h%C3%A9mostase-en-chirurgie-cardiaque>
3. Gilly G, Trusheim J. Con: The Hepcon HMS Should Not Be Used Instead of Traditional Activated Clotting Time to Dose Heparin and Protamine for Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016;30(6):1730-1732. doi:10.1053/j.jvca.2016.08.029
4. VIDAL - HEPARINE CHOAY 5000 UI/1 ml sol inj - Pharmacocinétique. Accessed July 4, 2020. [https://www.vidal.fr/Medicament/heparine\\_choay-8103-pharmacocinetique.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/heparine_choay-8103-pharmacocinetique.htm)
5. Finley A, Greenberg C. Heparin Sensitivity and Resistance: Management During Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesia & Analgesia*. 2013;116(6):1210-1222. doi:10.1213/ANE.0b013e31827e4e62
6. Rubin A, Bernard F, Dahyot-Fizelier C. ADAPTATION THÉRAPEUTIQUE : ANTIBIOTIQUES, ANTICOAGULANTS, DROGUES SÉDATIVES. :15.
7. ANAES. Des recommandations pour améliorer la sécurité de la circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque. Haute Autorité de Santé.
8. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulation Monitoring during Cardiac Surgery: A Review of Current and Emerging Techniques. *Anesthesiology*. 1999;91(4):1122. doi:10.1097/0000542-199910000-00031
9. Jude B, Lasne D, Mouton C, de Moerloose P. Surveillance de l'anticoagulation des circulations extracorporelles par l'héparine non fractionnée : quels sont les problèmes non résolus ? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2004;23(6):589-596. doi:10.1016/j.annfar.2004.02.047
10. Lasne D, Bauters A, Le Querrec A, Bourdin C, Voisin S. Guidelines for certification of Activated clotting time (ACT) according to the EN ISO 22870 standards. *Annales de biologie clinique*. 2015;73(2):225-254. doi:10.1684/abc.2015.1035
11. Butterworth J, Lin YA, Prielipp R, Bennett J, James R. The Pharmacokinetics and Cardiovascular Effects of a Single Intravenous Dose of Protamine in Normal Volunteers: *Anesthesia & Analgesia*. 2002;94(3):514-522. doi:10.1097/0000539-200203000-00008
12. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;120(5):914-927. doi:10.1016/j.bja.2018.01.023
13. Nybo M, Madsen JS. Serious Anaphylactic Reactions due to Protamine Sulfate: A Systematic Literature Review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2008;103(2):192-196. doi:10.1111/j.1742-7843.2008.00274.x

14. Koster A, Börgermann J, Gummert J, Rudloff M, Zittermann A, Schirmer U. Protamine Overdose and Its Impact on Coagulation, Bleeding, and Transfusions After Cardiopulmonary Bypass: Results of a Randomized Double-Blind Controlled Pilot Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(3):290-295. doi:10.1177/1076029613484085
15. Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F, et al. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery: A randomised clinical trial. *Thromb Haemost*. 2016;116(08):251-261. doi:10.1160/TH16-02-0117
16. Shigeta O, Kojima H, Hiramatsu Y, et al. Low-dose protamine based on heparin-protamine titration method reduces platelet dysfunction after cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999;118(2):354-360. doi:10.1016/S0022-5223(99)70227-8
17. Olsson A, Alfredsson J, Håkansson E, Svedjeholm R, Berglund J, Berg S. Protamine reduces whole blood platelet aggregation after cardiopulmonary bypass. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2016;50(1):58-63. doi:10.3109/14017431.2015.1099720
18. Physiologie de l'hémostase. MHEMO. <https://mhemofr.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
19. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(1):79-111. doi:10.1093/ejcts/ezx325
20. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1975;69(5):685-689. doi:10.1016/S0022-5223(19)41500-6
21. Ural K, Owen C. Pro: The Hepcon HMS Should Be Used Instead of Traditional Activated Clotting Time (ACT) to Dose Heparin and Protamine for Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016;30(6):1727-1729. doi:10.1053/j.jvca.2016.07.001
22. Galeone A, Rotunno C, Guida P, et al. Monitoring Incomplete Heparin Reversal and Heparin Rebound After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013;27(5):853-858. doi:10.1053/j.jvca.2012.10.020
23. Kaul TK, Crow MJ, Rajah SM, Deverall PB, Watson DA. Heparin administration during extracorporeal circulation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1979;78(1):95-102. doi:10.1016/S0022-5223(19)38168-1
24. Ichikawa J, Kodaka M, Nishiyama K, Hirasaki Y, Ozaki M, Komori M. Reappearance of Circulating Heparin in Whole Blood Heparin Concentration-Based Management Does Not Correlate With Postoperative Bleeding After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2014;28(4):1003-1007. doi:10.1053/j.jvca.2013.10.010
25. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines \* —Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018;105(2):650-662. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.09.061

26. Pifarre R, Sullivan H, Montoya A, et al. Management of Blood Loss and Heparin Rebound Following Cardiopulmonary Bypass. *Semin Thromb Hemost.* 1989;15(02):173-177. doi:10.1055/s-2007-1002702
27. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of Lean Bodyweight: *Clinical Pharmacokinetics.* 2005;44(10):1051-1065. doi:10.2165/00003088-200544100-00004
28. Subramaniam P, Skillington P, Tatoulis J. HEPARIN-REBOUND IN THE EARLY POSTOPERATIVE PHASE FOLLOWING CARDIOPULMONARY BYPASS. *ANZ Journal of Surgery.* 1995;65(5):331-333. doi:10.1111/j.1445-2197.1995.tb00648.x
29. Martin P, Horkay F, Gupta NK, Gebitekin C, Walker DR. Heparin rebound phenomenon--much ado about nothing? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1992;3(2):187-191.
30. Teoh KHT, Young E, Blackall MH, Roberts RS, Hirsh J. Can extra protamine eliminate heparin rebound following cardiopulmonary bypass surgery? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2004;128(2):211-219. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.12.023
31. Gravlee GP, Rogers AT, Dudas LM, et al. Heparin management protocol for cardiopulmonary bypass influences postoperative heparin rebound but not bleeding. *Anesthesiology.* 1992;76(3):393-401. doi:10.1097/00000542-199203000-00012
32. Pifarré R, Babka R, Sullivan HJ, Montoya A, Bakhos M, El-Etr A. Management of postoperative heparin rebound following cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1981;81(3):378-381. doi:10.1016/S0022-5223(19)37601-9
33. Biancari F, Mikkola R, Heikkinen J, Lahtinen J, Airaksinen KEJ, Juvonen T. Estimating the risk of complications related to re-exploration for bleeding after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* Published online June 2011:S1010794011004738. doi:10.1016/j.ejcts.2011.04.023
34. Ruel M, Chan V, Boodhwani M, et al. How detrimental is reexploration for bleeding after cardiac surgery? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2017;154(3):927-935. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.04.097
35. Ohmes LB, Di Franco A, Guy TS, et al. Incidence, risk factors, and prognostic impact of re-exploration for bleeding after cardiac surgery: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery.* 2017;48:166-173. doi:10.1016/j.ijssu.2017.10.073
36. Fröjd V, Jeppsson A. Reexploration for Bleeding and Its Association With Mortality After Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2016;102(1):109-117. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.01.006
37. Agarwal S, Choi SW, Fletcher SN, Klein AA, Gill R. The incidence and effect of resternotomy following cardiac surgery on morbidity and mortality: a 1-year national audit on behalf of the Association of Cardiothoracic Anaesthesia and Critical Care. Published online 2020:8.
38. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2014;147(5):1458-1463.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.10.070

39. Vuylsteke A. The Papworth Bleeding Risk Score: a stratification scheme for identifying cardiac surgery patients at risk of excessive early postoperative bleeding. *thoracic Surgery*. Published online 2011:7.
40. Ali JM, Wallwork K, Moorjani N. Do patients who require re-exploration for bleeding have inferior outcomes following cardiac surgery? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*.:6.
41. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;78(2):527-534. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.02.088
42. Jonathan Unsworth-White M, Herriot A, Valencia O, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: A marker for increased morbidity and mortality. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995;59(3):664-667. doi:10.1016/0003-4975(94)00995-3
43. Wahba A, Milojevic M, Boer C, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Published online October 2, 2019:ezz267. doi:10.1093/ejcts/ezz267
44. El Ghanam M, Mourad F, Ahmed A, Abdel Aziz MM. Effect of extra protamine infusion in underweight patients undergoing cardiac surgery. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;24(4):259-264. doi:10.1016/j.jescts.2016.11.003
45. Despotis GJ, Filos S, Zoys N, Jr CWH, Lappas G. Factors Associated with Excessive Postoperative Blood Loss and Hemostatic Transfusion Requirements: A Multivariate Analysis in Cardiac Surgical Patients. *ANESTH ANALG*. Published online 1996:9.
46. Boulameryvelly A, Simon N, Bruguerolle B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. *Réanimation*. 2006;15(6):427-432. doi:10.1016/j.reaurg.2006.10.001
47. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Green B. Dosing in Obesity: A Simple Solution to a Big Problem. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(5):505-508. doi:10.1038/sj.clpt.6100381
48. Défaut qualité de la Protamine Choay 1000 UAH/ml : recommandations pour les professionnels de santé - ANSM. Accessed July 16, 2020. <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Defaut-qualite-de-la-Protamine-Choay-1000-UAH-ml-recommandations-pour-les-professionnels-de-sante-Point-d-information-actualise>
49. Godier A, Fontana P, Motte S, et al. Gestion des agents antiplaquettaires pour une procédure invasive programmée. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR). *Anesthésie & Réanimation*. 2018;4(6):548-562. doi:10.1016/j.anrea.2018.01.002
50. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, et al. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) – septembre 2015. *Anesthésie & Réanimation*. 2016;2(6):414-420. doi:10.1016/j.anrea.2016.08.016
51. Babka R, Colby C, El-Etr A, Pifarré R. Monitoring of intraoperative heparinization and blood loss following cardiopulmonary bypass surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1977;73(5):780-782. doi:10.1016/S0022-5223(19)41482-7

52. Noui N, Zogheib E, Walczak K, et al. Anticoagulation monitoring during extracorporeal circulation with the Hepcon/HMS device. *Perfusion*. 2012;27(3):214-220. doi:10.1177/0267659112436632
53. Aziz KAA. Does use of the Hepcon(R) point-of-care coagulation monitor to optimise heparin and protamine dosage for cardiopulmonary bypass decrease bleeding and blood and blood product requirements in adult patients undergoing cardiac surgery? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2006;5(4):469-482. doi:10.1510/icvts.2006.133785
54. Wang J, Ma HP, Zheng H. Blood loss after cardiopulmonary bypass, standard vs titrated protamine: A meta-analysis. 2013;71(3):5.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Score ASA

SCORE ASA	
Etat de santé du patient	Score
Patient sain, en bonne santé, C'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.	1
Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère.	2
Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante	3
Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque...)	4
Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 h, avec ou sans intervention chirurgicale	5

### Annexe 2 : Définition des classes de sévérité du saignement post-opératoire<sup>38</sup>

TABLE 1. Bleeding categories according to the UDPB in adult cardiac surgery (if different categories indicate mixed definitions of bleeding, the worst definition applies)

Bleeding definition	Sternal closure delayed	Postoperative chest tube						PCCs	rFVIIa	Reexploration/tamponade
		blood loss within 12 hours (mL)	PRBC (units)	FFP (units)	PLT (units)	Cryoprecipitate				
Class 0 (insignificant)	No	<600	0*	0	0	No	No	No	No	
Class 1 (mild)	No	601-800	1	0	0	No	No	No	No	
Class 2 (moderate)	No	801-1000	2-4	2-4	Yes	Yes	Yes	No	No	
Class 3 (severe)	Yes	1001-2000	5-10	5-10	N/A	N/A	N/A	No	Yes	
Class 4 (massive)	N/A	>2000	>10	>10	N/A	N/A	N/A	Yes	N/A	

UDPB, Universal definition for perioperative bleeding; PRBC, packed red blood cells; FFP, fresh frozen plasma; PLT, platelet concentrates; PCCs, prothrombin complex concentrates; rFVIIa, recombinant activated factor VII; N/A, not applicable. \*Correction of preoperative anemia or hemodilution only; the number of PRBCs used should only be considered in the UDPB when accompanied by other signs of perioperative bleeding.

**AUTEUR : Nom : MECHAIN****Prénom : MAELYS****Date de soutenance : jeudi 10 juin 2021 à 16h****Titre de la thèse : Impact et Facteurs de Risque d'une Héparinisation Non Souhaitée en Post-opératoire Précoce d'une Chirurgie Cardiaque sous Circulation Extra-Corporelle****Thèse - Médecine - Lille 2021****Cadre de classement : Chirurgie cardiaque****DES + spécialité : Anesthésie réanimation**

**Contexte** : La chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC) nécessite une anticoagulation importante par de l'héparine non fractionnée (HNF). En fin de CEC, l'HNF est neutralisée par son antidote spécifique, la protamine. Des héparinisations non souhaitées sont décrites en post-opératoire immédiat, mais leurs retentissements cliniques et leurs facteurs de risque sont imparfaitement identifiés.

**Objectifs** : Analyser l'impact d'une héparinisation non souhaitée en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque sous CEC sur la survenue d'une complication hémorragique sévère et précoce puis identifier ses facteurs de risque.

**Matériels et Méthodes** : Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique dans le service d'anesthésie-réanimation cardiovasculaire du CHU de Lille chez les patients majeurs bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous CEC, entre juin 2016 et décembre 2018. Les critères d'exclusion étaient les données manquantes sur l'anti-Xa et sur le critère de jugement principal. Deux modalités d'héparinisation non souhaitées étaient identifiées en post-opératoire immédiat : la réversion incomplète (RI), liée à une dose de protamine reçue insuffisante, et le rebond d'héparine (RH), lié à une réapparition d'héparine circulante après une antagonisation complète. Un seuil d'anti-Xa supérieur ou égal à 0,1 unités par millilitre (UI/mL) était utilisé. Nous avons étudié leur impact sur le recours à une transfusion massive et/ou une reprise opératoire pour saignements dans les premières 24 heures post-opératoires. Les facteurs de risque de RI et de RH étaient analysés si une association indépendante avec le critère de jugement principal était retrouvée.

**Résultats** : Parmi les 1832 patients inclus dans l'étude, 64 (3,5%) ont présenté des complications hémorragiques sévères et précoces. La RI, retrouvée avec une incidence de 17,7% (324 patients), est associée de façon indépendante au critère de jugement principal (OR à 2,679 [IC 95% 1,488 - 4,823]). Le RH est retrouvé chez 1000 patients (54,6%), sans y être indépendamment associé (OR à 1,500 [IC 95% 0,725 - 3,103]). Les facteurs indépendants associés à la RI sont le ratio plus élevé de doses d'héparine/protamine (H/P) avec un OR 4,522 [IC 95% 2,971 - 6,883],  $p < 0,001$  et la Noradrénaline per-opératoire avec un OR 0,394 [IC 95% 0,280 - 0,555],  $p < 0,001$ .

**Conclusion** : Avec notre seuil de positivité bas d'anti-Xa, la RI était associée à une majoration des hémorragies post-opératoires sévères et précoces. En analyse multivariée, le ratio plus élevé de doses H/P était un facteur de risque indépendant et l'administration de Noradrénaline per-opératoire, un facteur protecteur indépendant. Notre étude a permis une meilleure compréhension des modalités d'héparinisation post-opératoires. Elle permettra à terme une meilleure caractérisation clinique afin d'optimiser nos prises en charge.

**Mots-clés** : Chirurgie cardiaque - circulation extracorporelle – héparine – protamine – réversion incomplète - rebond d'héparine - saignement post-opératoire – reprise chirurgicale

**Composition du Jury : Président** : Monsieur le Professeur Benoit Tavernier

**Assesseurs** : Monsieur le Professeur André Vincentelli

Monsieur le Maître de Conférences des Universités Emmanuel Robin

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Guillaume Gantois