

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE **MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

Aemilia JACQUEMIN

Le 2 mars 2017

**Surveillance d'un traitement par héparine chez les patients de
réanimation sous ECMO (Oxygénation par membrane extracorporelle) :
Test d'activité AntiXa versus ACT (Activated Clotting Time)**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Clément Delmas

JURY

Monsieur le Professeur Olivier Fourcade
Monsieur le Professeur Vincent Minville
Monsieur le Professeur Bertrand Marcheix
Monsieur le Docteur Clément Delmas
Monsieur le Docteur Bernard Georges
Monsieur le Docteur Jean Marie Conil

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant
Membre Invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHE Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREJEW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

Remerciements

À notre Président du Jury,

Monsieur le Professeur Olivier Fourcade,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury. Votre rigueur et votre savoir m'impressionnent toujours.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À notre jury de thèse :

Monsieur le Professeur Vincent Minville,

Merci de me faire l'honneur de siéger à mon jury. Je te remercie pour le soutien apporté lors du master 2, lors de l'organisation des internes de notre belle spécialité DES d'anesthésie-réanimation.

Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Bertrand Marcheix,

Je vous remercie de venir vous égarer à une thèse d'anesthésiste-réanimateur ! Je me souviens encore de ces premières chirurgies impressionnantes à cœur ouvert il y a 3 ans déjà. Merci pour votre disponibilité.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Jean Marie Conil,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Vos connaissances statistiques (entre autres) sont intarissables et m'ont été d'une aide immense. Merci pour votre patience et vos explications.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Bernard Georges,

Merci de me faire l'honneur de siéger à mon jury. Je vous remercie pour votre accueil à la réanimation, vos connaissances partagées et votre soutien. J'ai apprécié de mener ce travail avec l'aide de vos conseils.

Soyez assuré de mon amitié et de mon profond respect.

À mon Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Clément Delmas,

Je te remercie encore pour ton aide précieuse : l'encadrement et l'accompagnement pour les abstracts, la thèse. Merci de passer du temps à m'expliquer ta spécialité cardiologique. Ton dynamisme et ton savoir forcent l'admiration. Je suis sûre qu'un bel avenir t'attend et tu m'en vois ravie.

Sois assuré de mon amitié et de mon profond respect.

À ceux que je vais oublier

Car il y en aura sûrement et je m'en excuse

Aux anesthésistes réanimateurs

Vous avez été nombreux à m'apprendre tant de choses pendant ces années d'internat et à être les témoins de mon évolution, merci :

Aux mamans du bloc centre: Jaja, Minouche, Dominique, Christine, François Gaussiat ...

A mes premiers pas en réanimation à Tarbes: Cathy, Hervé, Christine, Thierry, Jean Jacques et les autres

A l'aiguille fine de l'orthopédie de Purpan: Jean Philippe, Sid, Nicolas, Claudine, Robert, Michel, Bernard

Aux spécialistes du palpitant: Pascale, Edith, Chantal, Michel, Evelyne, Thierry, Anne Laure

A la Réa Rangueil : Laure (toujours de bon conseil), Stéphanie, Thierry, Antoine, Jeff, Pierre

Au monde des petits : Claire, Marie Madeleine, Claude, Danielle, Rose, Delphine, Stéphanie, Bernard

Au monde des dames : Clémence, Hélène (et re en Réa !), Françoise, Adeline, Marie

A ma périphérie toulousaine : Audrey, Marion, Magali, Myriam, Olivier, Luc, Clément, Guillaume (merci de savoir qu'il faut manger à l'heure Chef !)

A la Réa Purpan : Edith, Leslie, Muriel, Elise, Jean, Guillaume, David, Stein, Béa

Au retour séniorisé à la Réa Rangueil, c'est un plaisir de revenir parmi vous !

À toutes les équipes paramédicales de ces différents stages, qui m'ont beaucoup appris

À tous mes co-internes

Celui qui m'a suivie presque partout et ami : Nico , je te souhaite le meilleur tant personnel avec ta jolie famille que professionnel, Caro P (rdv au photomaton de la SFAR), Céline (blablabla entre 2 consults), Gaele, YoPo, Alex (Référente « in »), Floflo (elle est trop bien cette premier semestre !), Charlotte B (à très vite sur la côte Aquitaine), Hélène, Adeline (Bravo Doudou, Marko et Raphael), Marion (avant la séniorisation !), Baptiste, Jules (Mr le président), Momo, Fabien (Bibi !! et dire que tu m'as séniorisée...) , Elena (à quand le plouf avec Axel et Lucas), Jean Mathieu, Jérémy R (2 semestres de suite t'en as pas marre ??), Cyndie, KiKi (une vraie mère pour nous, j'adore), Sylvain, Max, Thomas (un petit mot pour rire ?), Arnaud, Nelly, Caroline, Mathilde, Cécile (merci pour ma première garde séniorisée ;) , Lucie, Joris, Mickael, Emilie (comment ti vas ?), Pierre, Julien, Pauline, Quentin, Morgane, Jean Jacques (merci grâce à toi je suis là ce soir), Jérémy C et les autres ... !

À mes internes séniors

Charlène, Géraldine, Tatiana, Carole (mon amie, hâte de faire la fête cette année avec toi, Mathias et Juliette)

À l'année du Master 2

Marine (Mme la cardiologue), Benoit R, Louis

Bernard, Marie Pierre, Marie, PA et les autres, merci pour votre accueil

À mes copains de Toulouse (du premier semestre à l'internat à La Revue)

Chloé, Jeanneton, Olivier U, Camille G, Cécile L, Marie B, Julie, Powpow, Gratouille, Hubert, Jean S, Marie V, Rémi, Benoit C, Louis David, Mehdi, Charlotte M, Flo L, Vincent B, Fanny (La Revue, le master 2 et maintenant ma chef de clinique ! Merci pour tout ce que tu fais et bravo pour la petite famille !)

À mes copains de Madrid

Juanita, Miri, Nieves, Almu, Patricia, German, Pablo, Alex et les autres

À mes copains d'externat

Diana et Sylvain (tant de souvenirs partagés ensemble !!! Et ça continue avec Alexis, quel plaisir !), Marie (toujours un plaisir de se revoir à Paris), Nour (bravo pour ton chemin parcouru, c'est impressionnant ! Bienvenue à Camélia), Dris, Sandie

À mes copains de P1

Mgxine, Chloé, David (ça serait trop cool qu'on se revoir comme on a dit pour les 10 ans)

À un médecin

JP Coulomb qui m'a donné un exemple d'exercice médical dès mon plus jeune âge, que j'admirais et sans qui je ne serais pas là aujourd'hui

À mes copains de bien plus longtemps

Loïc (Ils sont loin les bancs du lycée, mais ça fait toujours plaisir de se revoir), PE (au détour d'une piste qui sait), Marie (merci pour ces quelques jours à La Réunion)

À ma grande copine, Pauline, d'un dynamisme et d'une bonne humeur à vous couper le souffle. 5 ans d'amitié déjà, de délires, de voyages. Merci de m'avoir ouverte à ton univers : Charly, Adé, ta famille, les violons. Pourvu que ça dure !!!!

À mon amie de toujours, Yolaine. Depuis des années maintenant nous avançons loin mais côte à côte ! Sois assurée de mon amitié inconditionnelle. Tu m'as fait un magnifique cadeau en me demandant d'être témoin de ton amour avec Antoine. Je vous souhaite tout ce qu'il peut vous arriver de mieux, sincèrement.

À ma famille restée dans le Pas de Calais

Malgré la distance je continue à penser à vous :

Mémé (tu resteras mon image de la gentillesse), Tonton, les cousins

Aux Delort

Pierrot, Mimie, Jean Luc, Monique, Jonathan, Elisa, vous m'avez accueillie à bras ouverts et c'est un plaisir d'évoluer à vos côtés, merci.

Aux agriculteurs Claude, Jacqueline, Hervé, Nathalie, Raphaël, Gabriel. Merci de m'avoir aimée et soutenue dans toutes les étapes de la vie, je suis heureuse que malgré la distance, ce lien perdure à travers les générations.

À ma 'Soeuseur' Isa, qui a été mon exemple. Nous sommes différentes mais complémentaires, je suis heureuse que notre relation soit telle qu'elle est aujourd'hui. Bravo à la famille que vous formez avec Jean Luc.

A Téo, mon neveu adoré, te voir grandir est un vrai bonheur, sache que je serais toujours là pour toi.

À mes parents : Mon petit Papa et Mam

Merci de m'avoir aidée à devenir ce que je suis, de m'avoir soutenue et de m'avoir donné les moyens d'arriver jusque ici. Je pense qu'aujourd'hui vous êtes autant fiers de moi que je suis fière d'être votre fille. Merci pour tout.

Pendant toutes ces années, j'ai bien compris que venant de votre part : C'est cadeau ...

À toi, François, qui m'accompagne dans la vie, qui me rend heureuse et repousse mes limites. Je n'imagine pas vivre sans toi. Merci pour ton amour, tes joies, tes attentions. Nous avons déjà mené ensemble de grands projets et je suis persuadée que ce n'est que le début.

Table des matières

Liste des abréviations.....	13
Introduction.....	14
Matériels et Méthodes.....	16
1. Caractéristiques cliniques.....	16
2. Méthodologie statistique.....	17
Résultats.....	18
1. Caractéristiques de la population.....	18
2. Anticoagulation sous ECMO.....	19
a. Doses d'héparine requises.....	19
b. ACT et Anti-Xa, évolution pendant les 10 premiers jours après la pose.....	19
3. ACT et Anti-Xa en fonction du type d'ECMO.....	19
4. Test de corrélation ACT versus Anti-Xa.....	19
5. Test de concordance ACT versus Anti-Xa.....	20
Discussion.....	25
1. ACT	26
2. Activité anti-Xa.....	26
3. Corrélation à la dose d'héparine.....	27
4. Corrélation ACT, anti-Xa, TCA.....	27
5. Impact d'un meilleur contrôle de l'anticoagulation sous ECMO	28
6. Particularités ECMO VV versus ECMO VA	28
7. Limites.....	28
8. Perspectives.....	29
Conclusion.....	30
Bibliographie	31
Annexe	34

Liste des abréviations

AAG : Asthme Aigu Grave

Anti-Xa : Activité anti-Xa

ACT : Activated Clotting Time

ACT-LR : Activated Clotting Time Low Range

ACR : Arrêt Cardio Respiratoire

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

aPTT : activated Partial Thromboplastin Time

AT III : Anti-thrombine III

CEC : Circulation Extracorporelle

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CPIA : Contre Pulsion Intra Aortique

CTAD : Citrate, Théophylline, Adénosine et Dipyridamole

ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation

EER : Epuration Extra Rénale

ELSO : Extracorporeal Life Support Organization

HNF : Héparine Non Fractionnée

HTA : HyperTension Artérielle

IGS II : Indice de Gravité Simplifié II

IMC : Indice de Masse Corporelle

IC : Intervalle de Confiance

IVSE : Intra-Veineux à la Seringue Electrique

ROTEM : Thromboélastométrie rotative

SDMV : Syndrome de Défaillance MultiViscérale

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

TCA : Temps de Céphaline Activé

TEG : Thromboélastographie

VA : Veino-artérielle

VV : Veino-veineuse

TP : Taux de Prothrombine

Introduction

La circulation extracorporelle (CEC) par voie veino-veineuse (VV) ou veino-artérielle (VA) est une technique de suppléance des fonctions pulmonaire (respiratoire) et/ou cardiaque (circulatoire). Cette technique a été initialement développée pour permettre la réalisation d'interventions de chirurgies cardiaques et était conçue pour réaliser des suppléances de quelques heures uniquement (1). Parallèlement, l'Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) a été utilisée sur des périodes beaucoup plus longues, de plusieurs jours à plusieurs semaines pour traiter les Syndromes de Détresse Respiratoire Aigue de l'adulte (SDRA) et c'est surtout depuis 2010, avec les complications liées à la grippe A, que cette technique s'est développée et fiabilisée. Ses indications comprennent les SDRA sévères (2,3), les chocs cardiogéniques et les arrêts cardiaques réfractaires (4). Ainsi utilisée, elle permet de mettre « au repos » les organes suppléés et de prévenir et/ou traiter la défaillance multi-viscérale secondaire à l'hypoxémie et/ou la défaillance circulatoire le temps nécessaire à l'obtention de leur guérison (5).

L'utilisation de l'ECMO a augmenté de façon importante durant ces dernières années imposant une meilleure connaissance et une prévention des complications thrombotiques ou hémorragiques (6-8). Sous ECMO, l'utilisation systématique d'héparine non fractionnée est recommandée (9), sous forme de bolus suivi d'une perfusion continue jusqu'à la fin de la procédure (10). Cette utilisation implique donc un monitoring rapproché et fréquent de l'anticoagulation du fait de la nécessité de détecter et traiter de façon appropriée et rapide les troubles de l'hémostase spécifiques à cette technique. Ces derniers sont induits par la circulation extracorporelle (anomalies du nombre et de la fonction plaquettaire, déficit en facteurs de la coagulation, présence d'héparine circulante, anomalies de la fibrinolyse) ou résultent de l'héparinothérapie qu'elle impose (11). Il existe actuellement des méthodes de monitoring délocalisées de l'hémostase, rapides et disponibles au lit du patient dont la plus ancienne et la plus utilisée est l'Activated Clotting Time (ACT ou mesure du temps de coagulation activée) (Hemochron®) (12,13). L'ACT (14) est réalisé sur sang total et représente le temps nécessaire à la formation d'un caillot en présence d'un activateur de la coagulation, cérite ou kaolin. Les valeurs de l'ACT sont comprises entre 90 et 120 sec chez un patient normal. Il est largement utilisé et validé en chirurgie cardio-vasculaire (15) pour surveiller le niveau d'anticoagulation correspondant à de fortes doses d'héparine avec un objectif recherché d'ACT > 300s.

Hors bloc opératoire, les méthodes les plus utilisées sont le Temps de Céphaline Activé (TCA ou aPTT) et l'activité anti-Xa (actuellement méthode préférentielle) (16,17), mais d'autres tests sont parfois utilisés (18). Toutes ces techniques nécessitent l'acheminement d'un prélèvement sanguin au laboratoire d'hémostase et par conséquent un délai non négligeable dans l'obtention des résultats, en général entre 30 et 80 min.

En réanimation, plusieurs techniques sont empiriquement utilisées en fonction des possibilités et habitudes locales dans le cadre des pratiques courantes.

L'ACT reste le test le plus utilisé alors même qu'il semble exister une grande variabilité de ce test dans le monitoring de l'anticoagulation sous ECMO. Ainsi de nombreuses équipes ajoutent un second outil de surveillance tels que l'activité anti-Xa, l'activité antithrombine III ou le thromboélastographe (19).

A contrario de l'ACT et du TCA, la quantification de l'anti-facteur Xa (anti-Xa) est une mesure directe de l'activité de l'héparine (20) qui pourrait souffrir de moins de variation chez le patient sous assistance de type ECMO.

La solution idéale de surveillance de l'anticoagulation sous ECMO reste à ce jour inconnue, raison pour laquelle nous avons voulu étudier la relation entre ACT et activité anti-Xa chez le patient de réanimation sous ECMO VV ou VA. Nous avons donc cherché à corréler anti-Xa, ACT et dose d'héparine administrée.

Matériels et Méthodes

1. Caractéristiques cliniques

Entre janvier 2014 et avril 2015, nous avons mené une étude observationnelle prospective mono-centrique sur la Réanimation Polyvalente du CHU de Toulouse Rangueil visant à inclure tous les patients ayant bénéficié de l'implantation d'une ECMO VV ou VA, en se basant sur les indications consensuellement reconnues. Ainsi durant cette période, 42 ECMO VA et 23 ECMO VV ont été implantées. Ce projet a reçu l'avis favorable du Comité d'Ethique de la Recherche du CHU de Toulouse (n°: 11 - 0214).

Les caractéristiques de la population ont été prospectivement recueillies. Les ACT, activité anti-Xa et dose d'héparine ont été relevés deux fois par jour durant la période de support par ECMO mais seuls les 10 premiers jours ont été étudiés. Les résultats des bilans biologiques réalisés (pH, Créatininémie, Réserve alcaline, TP, TCA, Plaquettes) ainsi que les différentes conditions pouvant modifier l'hémostase (transfusions, EER, médicaments) ont été quotidiennement relevés.

L'anticoagulation était réalisée par HNF IVSE après un bolus initial réalisé lors de la pose de l'ECMO (0.5mg/kg). L'héparinothérapie était adaptée sur l'anti-Xa pour une zone cible recherchée entre 0.2 et 0.4 UI/mL. En se basant sur notre expérience antérieure révélant une prépondérance nette des complications hémorragiques et une absence de complication thrombotique, nous avons préalablement à l'étude décidé d'abaisser les objectifs classiques de 0.3-0.7 UI/mL à 0.2-0.4 UI/mL d'anti-Xa. Afin d'évaluer la relation entre activité anti-Xa, ACT et dose reçue d'héparine, un dosage concomitant de l'activité anti-Xa (tube citraté acheminé dans les 30 minutes au laboratoire) et de l'ACT (Hemocron® Jr Signature +, ACT-LR réalisé au lit du malade) était réalisé matin et soir (8h et 18h) sur le même prélèvement pour tous les patients. Ces prélèvements répondaient aux exigences d'accréditation.

L'ACT est un système de détection optique. La cuvette réactionnelle contient une préparation lyophilisée à base de silice, kaolin, phospholipides, stabilisants et tampon, elle comprend un puits pour le dépôt de la goutte de sang et 2 canaux et peut être insérée dans l'instrument thermostaté à $37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$. Deux micropompes assurent un transfert dans le canal réactif ainsi que l'homogénéisation du sang avec le mélange réactionnel. Deux capteurs optiques à diodes électroluminescentes mesurent la vitesse de passage du sang. La formation du caillot ralentit le flux sanguin. Lorsque la vitesse du flux sanguin est inférieure à une valeur seuil,

l'instrument stoppe la mesure et affiche le résultat de l'ACT. Le test ACT-LR (*low range* ou cuvettes faibles doses) adapté à la surveillance de l'anticoagulation pour des concentrations d'héparine de 0 à 2,5 UI/mL est utilisé au cours de l'ECMO. La zone « cible » validée dans la littérature pour l'ACT dans cette indication se situe entre 180 et 220 secondes (10,22).

La mesure de l'activité anti-Xa est une technique chromogénique spécifique et facilement automatisable. Il s'agit d'un test indirect, quantifiant le facteur Xa résiduel après incubation du plasma avec un excès connu de facteur Xa.

2. Méthodologie statistique

Dans une première étape de statistique descriptive, la distribution des valeurs a été évaluée à l'aide d'un test de Kolmogorov - Smirnov et on a réalisé l'analyse des coefficients d'aplatissement (Kurtosis) et d'asymétrie (Skewness). Les résultats ont été exprimés en médiane et IC 95 [intervalle de confiance à 95%] pour les variables quantitatives et en nombre et pourcentage () pour les variables qualitatives.

Les valeurs observées pour chacun des 2 tests ont été comparées selon le type d'ECMO (VA et VV) à l'aide d'un test non paramétrique de Mann et Whitney, choisi en raison de la non homogénéité de l'effectif de ces groupes et de la distribution non Gaussienne de la plupart des variables.

Dans une première étape d'analyse de relation entre les 2 méthodes de dosage, nous avons réalisé une étude de corrélation entre les valeurs obtenues avec les 2 techniques par le test de corrélation des rangs de Spearman (rho de Spearman).

Pour chacune de ces 2 techniques de mesure de l'anticoagulation, une cible a été définie en fonction des données de la littérature soit entre 180 et 220 secondes pour l'ACT et entre 0,2 et 0,4 UI/mL pour l'anti-Xa. Les valeurs d'ACT et d'anti-Xa ont ainsi été transformées en variables catégorielles (cible obtenue = 1 et en dehors de la cible = 0).

Dans une dernière étape, nous avons évalué la concordance des résultats entre les 2 méthodes en fonction de l'obtention de la cible par l'étude du coefficient Kappa.

Il faut rappeler que le coefficient kappa varie entre 0 et 1. Il est égal à 0 quand la concordance observée est égale à la concordance aléatoire (liée au hasard). Le degré de précision du kappa est apprécié en calculant son intervalle de confiance à 95%.

Résultats

1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population étudiée sont décrites dans le *Tableau 1*. La population comprenait 65 patients majoritairement des hommes (n=47, 72,3 %) jeunes (âge médian de 55 ans) et de morphotype standard (IMC médian de 25,7 kg/m²).

Les indications étaient partagées entre ECMO VA (64,6% ; n=42 ; 22 ACR ; 19 chocs cardiogéniques (coronaropathie, cardiomyopathie dilatée, myocardite, tamponnade); 1 intoxication médicamenteuse) et ECMO VV (35,4% ; n=23 ; 21 SDRA : bactérien, aspergillaire, post opératoire ; 1 AAG ; 1 syndrome de masse).

La durée médiane d'ECMO était de 5 jours (4 - 7) avec des extrêmes allant de quelques heures à 30 jours. L'indice de gravité simplifié (IGS) II médian à 70 reflétait la sévérité des patients à leur admission.

A la pose de l'ECMO, 54% des patients étaient sous Noradrénaline, 46% sous Adrénaline et 28% sous Dobutamine. Durant l'assistance, 40 % des patients ont bénéficié d'épuration extra-rénale continue.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'implantation de l'ECMO

	Médiane [IC 95%]
Clinique	
Age (années)	55 [53 - 57]
IMC (kg/m ²)	25.7 [24.3 - 27.5]
IGS II	70 [63 - 76]
Durée d'ECMO (jours)	5 [4 - 7]
Biologie à la pose	
Plaquettes (G/l)	153 [138.879 - 165.872]
Créatininémie (mmol/l)	117 [100 - 152]
pH	7.36 [7.30 - 7.39]
Réserve alcaline (mmol/l)	20 [18 - 22]
TP (%)	56 [48 - 61]
Sous assistance	
Dose cumulée d'héparine/kg/durée d'ECMO (UI/kg)	732 [650 - 768]

IC 95 %, Intervalle de confiance à 95% ; IMC, Indice de masse corporelle ; IGS II, indice de gravité simplifié II, ECMO, Extra Corporeal Membrane Oxygenation ; TP, Taux de Prothrombine

2. Anticoagulation sous ECMO

a. Doses d'héparine requises

Les doses d'héparine requises pour l'obtention de la cible définie par un anti-Xa entre 0,2 et 0,4 UI/mL durant les 5 premiers jours étaient comprises entre 800 et 1200 UI/h en médiane et sont décrites dans le *Tableau 2*.

b. ACT et Anti-Xa, évolution pendant les 10 premiers jours après la pose

Dans la *Figure 1*, on note que durant les 10 premiers jours de support par ECMO, les ACT et les anti-Xa sont dans la cible définie. Il existe par contre une variabilité des résultats qui semble plus importante pour l'ACT mais qui reste non négligeable pour l'anti-Xa.

3. ACT et Anti-Xa en fonction du type d'ECMO

Les valeurs de l'ACT et de l'anti-Xa obtenues durant les 5 premiers jours chez les patients en fonction du type d'ECMO (VA et VV) figurent dans le *Tableau 3*. Pour la plupart des prélèvements, on ne retrouve pas de différence entre les ACT et les anti-Xa que l'ECMO soit VV ou VA.

Les différences observées à certains temps de dosage ($p < 0,05$, dosage supérieur chez les ECMO VA par rapport aux ECMO VV) pourraient être liées à l'utilisation concomitante d'anti-agrégants plaquettaires type aspirine et antiP2Y12, secondaire à l'indication sous-jacente à la pose de l'ECMO VA.

4. Test de corrélation ACT versus Anti-Xa

Nous avons réalisé une étude de corrélation entre les valeurs obtenues avec les 2 techniques par le test de corrélation des rangs de Spearman (Rho de Spearman).

Cette étude montre qu'il n'existe pas de corrélation entre ACT et anti-Xa (Rho Spearman $< 0,4$).

Dans la *Figure 2*, nous présentons un exemple d'absence de corrélation entre l'ACT et l'anti-Xa pour le prélèvement du premier jour au matin (Rho de Spearman $< 0,4$).

Comme il est décrit dans le *Tableau 4*, l'analyse de corrélation des valeurs obtenues par chacune des méthodes montre que, quels que soient l'heure de dosage ou le jour de dosage par rapport à la pose, il n'existe pas de corrélation significative entre les deux tests (Rho Spearman $< 0,4$). Cette absence de corrélation est présente dès le premier jour et se majore parallèlement à la durée du support par ECMO, comme cela a été mis en évidence par une diminution au cours du temps du coefficient Rho de Spearman.

5. Test de concordance ACT versus Anti-Xa

Pour chacune de ces 2 techniques de mesure de l'anticoagulation, une cible a été définie soit en fonction des données de la littérature pour l'ACT : entre 180 et 220 secondes, soit en fonction de notre expérience pour l'anti-Xa : entre 0,2 et 0,4 UI/mL. Les valeurs d'ACT et d'anti-Xa ont ainsi été transformées en variables catégorielles (cible obtenue = 1 et en dehors de la cible = 0).

Nous avons évalué la concordance des résultats entre les 2 méthodes en fonction de l'obtention de la cible par l'étude du coefficient Kappa.

Comme cela est décrit dans le *Tableau 5*, l'analyse de la concordance des zones cibles des 2 méthodes par l'étude du coefficient Kappa démontre l'absence d'agrément entre les zones cibles de l'ACT et celles de l'anti-Xa (Kappa $< 0,2$).

Tableau 2 : Dose d'héparine non fractionnée IVSE (UI/h) chez les patients sous ECMO durant les 5 premiers jours après la pose (Médiane [IC 95])

HNF	n	Médiane	IC 95%	Minimum	Maximum
J1 m	55	1000	[800 - 1123]	200	4500
J1 s	60	800	[600 - 1000]	0	4250
J2 m	58	900	[800 - 1093]	0	3750
J2 s	53	900	[700 - 1100]	100	3750
J3 m	53	900	[748 - 1155]	100	3500
J3 s	47	1100	[886 - 1368]	80	4000
J4 m	45	1150	[900 - 1453]	80	4500
J4 s	42	1175	[983 - 1463]	50	3500
J5 m	39	1200	[995 - 1308]	240	3500
J5 s	31	1050	[900 - 1300]	240	2500

HNF, Héparine Non Fractionnée ; IC 95%, Intervalle de confiance à 95% ; IVSE, Intra-Veineux à la Seringue Electrique ; UI/h, Unité Internationale par heure ; J, Jour m, Matin ; s, Soir

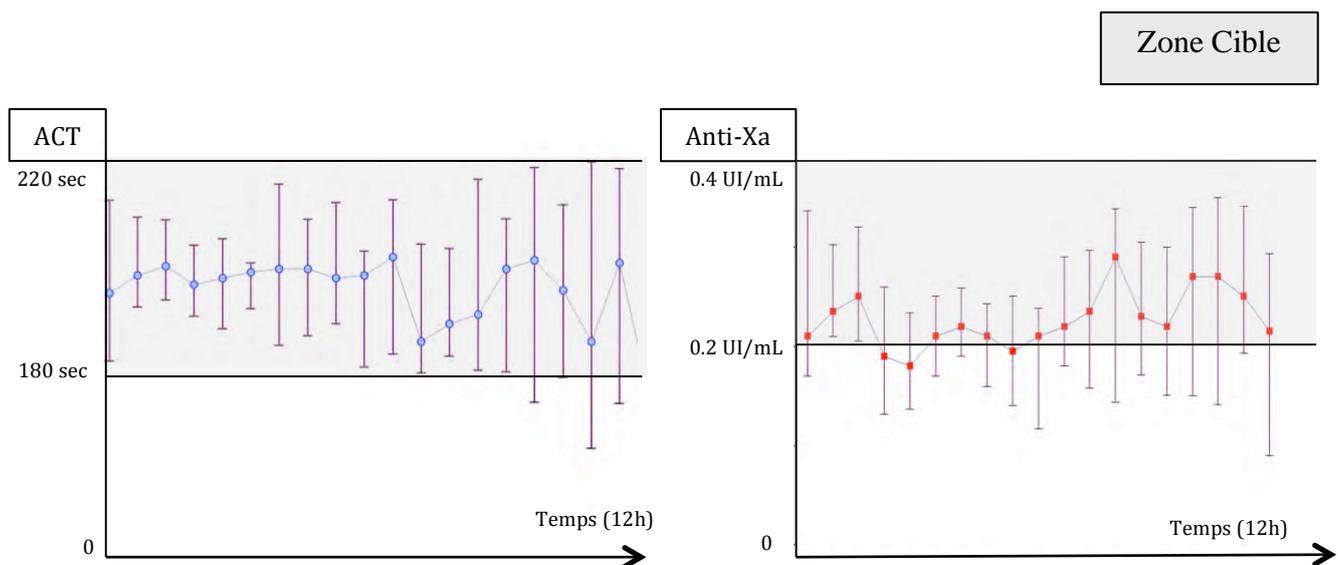


Figure 1. Evolution de l'ACT médian [IC 95] et évolution de l'anti-Xa médian [IC 95] pendant les 10 premiers jours suivant la mise en place de l'ECMO.

Tableau 3 : Valeurs de l'ACT (secondes) et de l'anti-Xa (UI/mL) durant les 5 premiers jours des patients sous ECMO VA versus ECMO VV

	ECMO VV			ECMO VA			p
	n	Médiane	IC 95%	n	Médiane	IC 95%	
J1 ACT	23	181	[174.7 – 197.7]	39	206	[185.7 – 227]	0.1089
J1 A-Xa	21	0.14	[0.09 – 0.21]	40	0.305	[0.20 – 0.42]	0.0083*
J1S ACT	21	194	[176 – 201]	40	200.5	[189.7 – 210]	0.3911
J1S A-Xa	20	0.215	[0.091 – 0.338]	40	0.24	[0.21 – 0.350]	0.3873
J2 ACT	22	195.5	[184 – 210.1]	38	197.5	[190 – 208.5]	0.6731
J2 A-Xa	21	0.19	[0.09 – 0.321]	38	0.285	[0.220 – 0.33]	0.1744
J2S ACT	19	191	[186.5 – 207]	37	194	[184 – 203.7]	0.6906
J2S A-Xa	20	0.155	[0.09 – 0.308]	38	0.19	[0.15 – 0.27]	0.5910
J3 ACT	20	191.5	[182 – 201]	36	196.5	[182.7 – 207]	0.7582
J3 A-Xa	20	0.215	[0.095 – 0.305]	37	0.17	[0.13 – 0.21]	0.7371
J3S ACT	18	196.5	[180.4 – 201.6]	30	194	[188.5 – 197]	0.9830
J3S A-Xa	18	0.185	[0.090 – 0.280]	31	0.16	[0.136 – 0.210]	0.7302
J4 ACT	18	196	[178 – 216]	28	196	[180 – 213.8]	0.8571
J4 A-Xa	17	0.24	[0.091 – 0.31]	28	0.20	[0.147 – 0.25]	0.6474
J4S ACT	17	185	[179 – 197.9]	24	202	[187.5 – 215.5]	0.1184
J4S A-Xa	18	0.210	[0.140 – 0.342]	24	0.225	[0.177 – 0.27]	0.8686
J5 ACT	16	187.5	[179.9 – 199.5]	22	203	[189.8 – 225]	0.0444*
J5 A-Xa	17	0.220	[0.091 – 0.329]	22	0.20	[0.15 – 0.27]	0.7655
J5S ACT	15	178	[172 – 196.9]	18	198	[192 – 210]	0.0262*
J5S A-Xa	14	0.18	[0.09 – 0.26]	18	0.21	[0.104 – 0.27]	0.7316

ECMO, Extra Corporeal Membrane Oxygenation ; VV, veino-veineuse ; VA, veino-artérielle ; p<0.05, significativité statistique ; IC 95 %, Intervalle de confiance à 95% ; ACT, Activated Clotting Time ; A-Xa, Activité Anti-Xa ; J, Jour ; S, soir

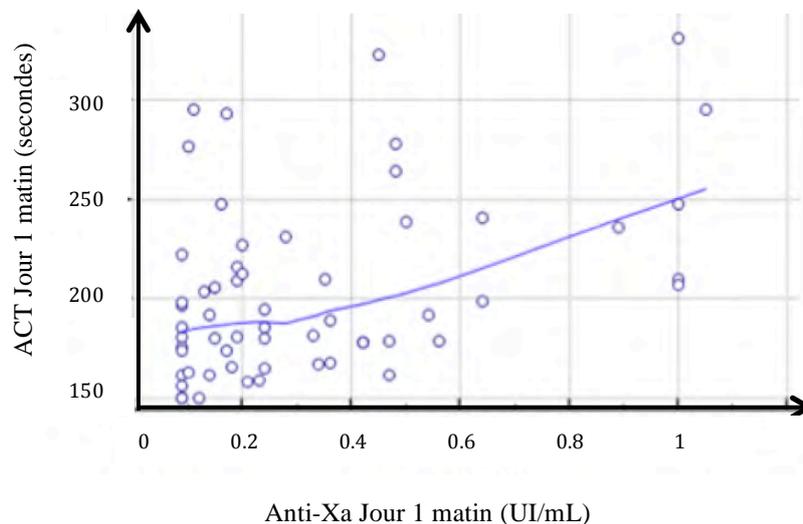


Figure 2. Corrélation ACT – anti-Xa par test Rho de Spearman, Exemple du prélèvement du matin du premier jour ; Coefficient de corrélation des rangs de Spearman = 0,328, p=0,0105

Tableau 4. Corrélation ACT – anti-Xa par étude du Rho de Spearman pendant les 5 premiers jours d'ECMO.

Matin	J1	J2	J3	J4	J5
ACT					
Médiane	192	196	194	196	194
[IC95%]	[181-200]	[191-204]	[186-201]	[183-210]	[187-207]
Anti-Xa					
Médiane	0.21	0.25	0.18	0.21	0.21
[IC95%]	[0.17-0.34]	[0.20-0.32]	[0.14-0.23]	[0.17-0.25]	[0.16-0.24]
Rho Spearman	0.328	0.379	0.132	0.054	-0.139
(p)	(0.0105*)	(0.0032*)	(0.3336)	(0.7261)	(0.4062)

Soir	J1	J2	J3	J4	J5
ACT					
Médiane	195	193	195	196	195
[IC95%]	[190-205]	[188-200]	[189-197]	[185-204]	[180-199]
Anti-Xa					
Médiane	0.23	0.19	0.17	0.22	0.19
[IC95%]	[0.21-0.30]	[0.13-0.26]	[0.13-0.21]	[0.19-0.26]	[0.14-0.25]
Rho Spearman	0.229	0.190	0.189	0.361	0.077
(p)	(0.0779)	(0.1616)	(0.1994)	(0.0206*)	(0.6752)

ECMO, Extra Corporeal Membrane Oxygenation ; p<0.05, significativité statistique ; IC 95 %, Intervalle de confiance à 95% ; ACT, Activated Clotting Time ; Anti-Xa, Activité Anti-Xa ; J, Jour

Tableau 5. Concordance des zones « cibles » ACT – anti-Xa par étude du coefficient Kappa pendant les 5 premiers jours d'ECMO après transformation des valeurs brutes en variables catégorielles.

Matin	J1	J2	J3	J4	J5
ACT					
Médiane	192	196	194	196	194
[IC95%]	[181-200]	[191-204]	[186-201]	[183-210]	[187-207]
Anti-Xa					
Médiane	0.21	0.25	0.18	0.21	0.21
[IC95%]	[0.17-0.34]	[0.20-0.32]	[0.14-0.23]	[0.17-0.25]	[0.16-0.24]
Kappa	0.085	0.082	0.069	-0.238	0.115
[IC95%]	[-0.149-0.320]	[-0.150-0.315]	[0.172-0.310]	[-0.530- 0.054]	[-0.189-0.419]

Soir	J1	J2	J3	J4	J5
ACT					
Médiane	195	193	195	196	195
[IC95%]	[190-205]	[188-200]	[189-197]	[185-204]	[180-199]
Anti-Xa					
Médiane	0.23	0.19	0.17	0.22	0.19
[IC95%]	[0.21-0.30]	[0.13-0.26]	[0.13-0.21]	[0.19-0.26]	[0.14-0.25]
Kappa	0.034	0.093	0.154	0.208	0.062
[IC95%]	[-0.198-0.267]	[-0.113-0.301]	[-0.075-0.383]	[-0.093-0.509]	[-0.283-0.408]

ECMO, Extra Corporeal Membrane Oxygenation ; IC 95 %, Intervalle de confiance à 95% ; ACT, Activated Clotting Time ; Anti-Xa, Activité Anti-Xa ; J, Jour

Discussion

L'évaluation de la coagulation chez les patients de réanimation est complexe, et l'addition concomitante d'un circuit extracorporel et d'une anticoagulation augmente significativement ce degré de complexité. Pour le clinicien, l'évaluation de la balance entre le risque thrombotique lié au circuit extracorporel de l'ECMO et le risque hémorragique inhérent à l'anticoagulation employée, est au centre de la prise en charge, mais reste difficile et empirique. Dans ce contexte, une perfusion continue d'HNF reste l'anticoagulation de référence en l'absence d'études dédiées de grande ampleur, même si à ce jour, la technique optimale de surveillance de l'anticoagulation curative chez les patients sous ECMO reste inconnue. Idéalement, une mesure de la fonction globale du système de coagulation in vivo serait préférable, mais seule une évaluation de la coagulation in vitro est réalisable à ce jour grâce à un certain nombre de tests spécifiques sanguins et plasmatiques (21) (*Tableau 6 Annexe*).

Récemment une étude internationale menée au sein des centres de l'ELSO, a mis en évidence de grandes variabilités d'utilisation des tests d'anticoagulation pour les patients sous ECMO (22).

Nous avons mis en place dans notre centre un protocole de surveillance de l'anticoagulation sous ECMO avec contrôle deux fois par jour du dosage de l'anti-Xa avec un objectif visé entre 0,2 et 0,4 U/mL en se basant sur notre expérience des saignements des patients sous assistance circulatoire de type CPIA, Impella et ECMO sans voir pour autant de majoration des épisodes thrombotiques par rapport aux objectifs proposés de 0,3 – 0,7 U/mL.

Notre série prospective ne retrouve pas de corrélation entre ACT et Anti-Xa (Rho de Spearman < 0,4) ni de concordance entre les zones « cibles » de ces deux tests (Kappa < 0,2) lors de la surveillance de l'anticoagulation chez des patients de réanimation sous ECMO VV et VA.

Ces résultats sont concordants avec la littérature : Chu *et al.* retrouvaient également une faible corrélation entre ACT et anti-Xa ($r \leq 0,50$) (23), et Bembea *et al.* rapportaient un accord faible entre cible d'activité anti-Xa et cible d'ACT (42%) (18).

1. ACT

L'ACT, qui évalue sur du sang total le temps de formation d'un caillot après l'addition de divers activateurs de coagulation, est le test le plus couramment utilisé au niveau international pour surveiller l'anticoagulation des patients sous ECMO (97% des centres ayant répondu à l'enquête réalisée au sein du réseau ELSO en 2012) (22). Contrairement à la cible de 400 à 480 secondes pour la CEC, une cible d'ACT entre 180 et 220 secondes a pu être suggérée pour l'ECMO (10,21,24). Pour cela, nous avons utilisé Hemocron® Jr Signature +, ACT Low Range, mieux adapté à la détection de plus faibles doses d'héparine.

Le dosage ACT existe depuis les années 1960 et a été utilisé pour la première fois chez des patients sous CEC dans les années 70 (12). De manière empirique et par extrapolation, l'ACT est devenu un outil courant pour surveiller l'anticoagulation des patients sous ECMO en raison de sa facilité d'utilisation au chevet du malade. Pourtant le support prolongé (quelques jours à plusieurs semaines) et les patients de réanimation auxquels il s'adresse (défaillance multi-viscérale, SIRS, sepsis,..), opposent CEC classique et assistance par ECMO VV ou VA, mettant en doute la pertinence de la mesure de l'ACT dans ce contexte. L'ACT est en effet un test qui, malgré son accessibilité, est peu reproductible. Ainsi de nombreux facteurs peuvent l'affecter, comme l'insuffisance d'un facteur de coagulation (facteurs II, V, VIII, IX, X, XI et XII), un faible nombre de plaquettes, un dysfonctionnement plaquettaire, une hypofibrinogénémié, une hypothermie et une hémodilution (25,26). Il a ainsi tendance à surestimer l'effet de l'héparine, limitant sa précision (27). Par ailleurs, il existe une activation prolongée de l'inflammation sous ECMO qui affecte l'ATIII et la fonction plaquettaire, ce qui peut affaiblir la corrélation entre l'ACT et la formation de fibrine. Chacune de ces différences peut alors affecter l'exactitude et donc l'applicabilité de l'ACT dans le guidage du dosage de l'héparine chez les patients sous ECMO.

2. Activité anti-Xa

Les préoccupations ci-dessus concernant la validité de l'ACT dans le cadre de l'ECMO ont ainsi conduit de nombreux centres à utiliser des dosages d'activité anti-Xa seul ou en association pour titrer le dosage d'héparine sous ECMO (28,29) (65% des centres ayant répondu à l'enquête ELSO en 2012) (22).

Le dosage de l'activité anti-Xa est basé sur la capacité des complexes héparine-ATIII à inhiber une quantité prédéterminée de facteur Xa dans un échantillon. Il mesure l'activité du facteur Xa résiduel en utilisant soit des méthodes chromogènes, soit des méthodes basées sur

la coagulation (30). Ainsi l'activité du facteur Xa résiduel est inversement proportionnelle à la concentration de l'héparine dans l'échantillon. Ce test présente certains avantages, comme la mesure directe de l'effet de l'héparine, mais il n'évalue qu'une seule réaction chimique. Or l'héparine non fractionnée a d'autres mécanismes d'action, dont l'inhibition des facteurs IIa (thrombine), Xa, IXa, XIa et XIIa et la stimulation de la libération de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire à partir des cellules endothéliales.

D'autre part, l'analyse colorimétrique anti-Xa peut être faussée par des concentrations plasmatiques élevées de bilirubine ou par une hémoglobine libre plasmatique qui abaissent faussement le taux d'anti-Xa. L'impact des indices sériques a pu être étudié dans notre laboratoire d'hémostase aboutissant en cas d'interférence, à un blocage de l'analyse par l'automate rendant le résultat impossible. Si les résultats ont été rendus, c'est donc que l'impact des indices sériques était très faible.

Avec l'utilisation d'un tube citraté pour le dosage, l'héparine se dégrade très rapidement. Dans notre étude, le prélèvement a été acheminé en 30 minutes au laboratoire. De nouvelles recommandations pour 2017 nous obligeront à prélever les demandes d'activité anti-Xa sur tube CTAD pour une meilleure stabilité de l'héparine.

Bien que l'anti-Xa puisse être effectué en une heure dans un laboratoire de coagulation 24 h/24, la présence d'un technicien et d'un médecin spécialiste expérimentés est nécessaire. De plus, la mesure de l'activité anti-Xa peut varier considérablement par rapport aux résultats obtenus à partir du même échantillon dans un autre laboratoire.

Le dosage d'héparine titré grâce à la mesure de l'anti-Xa pourrait avoir un rôle important dans la réduction de la morbidité, mais la cible optimale pour ce test reste inconnue (23) (cible classiquement utilisée 0,3-0,7 U/mL suivant les recommandations (10,22)).

3. Corrélation à la dose d'héparine

Les études comparant l'anti-Xa, l'ACT et le dosage de l'héparine chez les patients sous ECMO sont limitées. Le dosage de l'activité anti-Xa semble avoir une meilleure corrélation avec le dosage de l'héparine que l'ACT ou le TCA sous ECMO, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant (13,18,26,31-36).

4. Corrélation ACT, anti-Xa, TCA

Les corrélations entre le taux d'anti-Xa, l'ACT et le TCA chez les patients héparinés sous ECMO sont faibles (18,33,37). L'étude de Price *et al.* montrait une discordance entre le TCA

et la mesure d'anti-Xa, chez des patients hospitalisés n'étant pas sous ECMO, traités par héparine non fractionnée intraveineuse (38).

5. Impact d'un meilleur contrôle de l'anticoagulation sous ECMO

Les évènements hémorragiques sont fréquents au cours de la prise en charge d'un patient sous ECMO, notamment veino-artérielle touchant plus de 60% des patients. Ils semblent de plus être un facteur pronostic puisqu'ils sont associés à la mortalité hospitalière. Ces évènements hémorragiques apparaissent directement en lien avec la gestion de l'anticoagulation puisqu'un aPTT élevé est retrouvé associé à la survenue de saignements sous ECMO. Ainsi une meilleure maîtrise de l'anticoagulation pourrait limiter les saignements sous ECMO et potentiellement améliorer le pronostic de ces patients (39).

6. Particularités ECMO VV versus ECMO VA

L'utilisation de médicaments anti-thrombotiques ou antiplaquettaires, une héparinisation résiduelle ou une coagulopathie postopératoire après une chirurgie cardiaque, une insuffisance hépatique ou rénale compliquant un choc cardiogénique, une hémorragie chirurgicale mal contrôlée ou, inversement, l'utilisation récente de substances pro-hémostatiques tels que le facteur VIIa recombinant doivent tous être pris en compte lors de la formulation des objectifs d'anticoagulation.

Nos résultats montrent qu'il existe une différence significative à certains temps entre les mesures de l'activité anti-Xa des patients sous ECMO veino-veineuses et sous ECMO veino-artérielles. Ces différences sont potentiellement liées à l'utilisation d'antiagrégants type aspirine et antiP2Y12, qui modifient l'hémostase par le biais des plaquettes. Ces différences peuvent également être imputées aux comorbidités présentes chez les patients sous ECMO VA (terrain cardio-vasculaire : HTA, diabète, AOMI) et à la défaillance multi-viscérale associée, plus fréquemment chez les patients ayant une indication à l'ECMO VA que chez ceux ayant une indication à l'ECMO VV, souvent mono-défaillants respiratoires (40).

7. Limites

Les nombreuses études existant sur le sujet sont réalisées chez l'enfant, mais les effets du développement sur l'hémostase peuvent contribuer à des écarts entre les valeurs de l'ACT et l'effet réel de l'héparine. Il a été montré qu'une dose d'héparine similaire chez l'enfant et

l'adulte, n'entraîne pas de valeurs similaires d'ACT (41). Ainsi les résultats trouvés chez les enfants sont difficilement extrapolables à l'adulte (34).

D'autres tests de surveillance de l'anticoagulation n'ont pas été utilisés dans notre étude. Nous n'avons pas étudié l'activité anti-IIa dans notre population, car son absence d'étalonnage et son absence de diffusion en pratique clinique, en font à l'heure actuelle une approche réservée à la recherche clinique ou préclinique. Ce dosage pourra être intéressant lors de sa disponibilité en pratique courante.

De nombreux centres utilisent d'autres outils de surveillance de l'anticoagulation comme la thromboélastographie [TEG®] ou thromboélastométrie rotative [ROTEM®] (43%) et l'activité antithrombine III (ATIII) (82%) (22). La difficulté à incorporer le TEG/ROTEM pour la gestion de l'anticoagulation sous ECMO est de définir des paramètres seuils pour les objectifs thérapeutiques afin de réduire la formation de fibrine ou l'activation plaquettaire. Ces techniques ne sont pas disponibles pour le moment dans notre centre et sont peu disponibles en pratique clinique. L'activité antithrombine III peut être utilisée dans les cas de non réponse des outils de monitoring à l'augmentation de la dose d'héparine afin de rechercher un déficit constitutionnel ou acquis qui justifierait une supplémentation.

8. Perspectives

Plusieurs techniques de mesures sont disponibles pour la surveillance de l'anticoagulation sous ECMO et ne sont pas équivalentes. Il est nécessaire de prendre en considération les coûts et la formation du personnel par le biais d'une étude médico-économique.

Il semble qu'il existe des alternatives à l'héparine non fractionnée chez l'adulte telles que l'activité de neutralisation d'anticorps 3F7 de FXIIa, ou chez l'enfant telles que l'Argatroban (Arganova), la Lepirudine (Refludan) et la Bivalirudine (Fondaparinux). Mais des études prospectives et rigoureuses sont nécessaires dans ce domaine.

Conclusion

Notre travail confirme l'absence de concordance ou de corrélation entre les zones « cibles » d'ACT et d'anti-Xa pour la surveillance de l'anticoagulation des patients sous ECMO VA ou VV. L'utilisation de l'ACT ne semble donc pas adaptée pour cette utilisation en pratique courante d'autant que ce test est connu pour être mal corrélé aux doses d'héparine et qu'il est très onéreux. L'activité anti-Xa paraît par contre être un meilleur outil de surveillance de l'anticoagulation chez les patients sous ECMO. Cependant l'analyse de la relation entre l'anti-Xa et les événements hémorragiques ou thrombotiques est nécessaire afin de confirmer la cible de l'anti-Xa dans cette indication.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIÉ

*Bon pour impression -
le 30/01/17
O. FOURCADE*

~~Professeur Olivier FOURCADE
Coordination Anesthésie-Réanimation
Hôpital Purpan
Place du Pr. Baylac
TSA 40031 - 31069 TOULOUSE Cedex 9~~

Bibliographie

1. Fitch JC, Geary KL, Mirto GP, Byrne DW, Hines RL. Heparin management test versus activated coagulation time during cardiovascular surgery: correlation with anti-Xa activity. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999 Feb;13(1):53–7.
2. Sen A, Callisen HE, Alwardt CM, Larson JS, Lowell AA, Libricz SL, et al. Adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure: Current status and future perspectives. *Ann Card Anaesth*. 2016 Mar;19(1):97–111.
3. Papazian L, Herridge M, Combes A. Focus on veno-venous ECMO in adults with severe ARDS. *Intensive Care Med*. 2016 Jun 7.
4. Conseil franraned. 2016 Jun 7. Société française de cardiologie, Société française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, Société française de médecine d'urgence, Société française de pédiatrie, et al. Guidelines for indications for the use of extracorporeal life support in refractory cardiac arrest. French Ministry of Health. *Ann Fr Anesth*.
5. Esper SA, Levy JH, Waters JH, Welsby IJ. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesth Analg*. 2014 Apr;118(4):731l.
6. Luyt C-E, Br Br14 Apr;118(4):731lby IJ. Extracorporeal membrane oxygenation iBrain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2016 May;42(5):897.
7. Annich GM. Extracorporeal life support: the precarious balance of hemostasis. *J Thromb Haemost JTH*. 2015 Jun;13 Suppl 1:S336336.
8. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfus Med Rev*. 2015 Apr;29(2):90–101.
9. Iwashita Y, Yukimitsu M, Matsuduki M, Yamamoto A, Ishikura K, Imai H. Use of a fixed, body weight-unadjusted loading dose of unfractionated heparin for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *J Intensive Care*. 2015;3(1):33.
10. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.3. Ann Arbor (MI): 2013. p. 13. Anticoagulation. Available at: www.elsonet.org. Accessed January 24, 2014.
11. Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. *Clin Chem*. 1997 Sep;43(9):16841684c.
12. Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. *JAMA*. 1966 May 2;196(5):436:436s.
13. Atallah S, Liebl M, Fitousis K, Bostan F, Masud F. Evaluation of the activated clotting time and activated partial thromboplastin time for the monitoring of heparin in adult extracorporeal membrane oxygenation patients. *Perfusion*. 2014 Sep;29(5):456–61.
14. Accreditation ACT Annales Bio 2015.
15. Doherty TM, Shavelle RM, French WJ. Reproducibility and variability of activated clotting time measurements in the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2005 Jul;65(3):330–7.
16. Nguyen T, Musick M, Teruya J. Anticoagulation monitoring during extracorporeal membrane oxygenation: is anti-factor Xa assay (heparin level) a better test?*. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2014 Feb;15(2):178–9.
17. Lequier L, Massicotte MP. Monitoring of anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation: is anti-Xa the new activated clotting time? *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2015 Jan;16(1):87–9.

18. Bembea MM, Schwartz JM, Shah N, Colantuoni E, Lehmann CU, Kickler T, et al. Anticoagulation monitoring during pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2013 Feb;59(1):63edc.
19. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2013 Feb;14(2):e77–84.
20. Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. *Pharmacotherapy*. 2012 Jun;32(6):546:546n.
21. Ryerson LM, Lequier LL. Anticoagulation Management and Monitoring during Pediatric Extracorporeal Life Support: A Review of Current Issues. *Front Pediatr [Internet]*. 2016 Jun 22 [cited 2016 Nov 30];4.
22. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2013 Feb;14(2):e77.
23. Chu DC, Abu-Samra AG, Baird GL, Devers C, Sweeney J, Levy MM, et al. Quantitative measurement of heparin in comparison with conventional anticoagulation monitoring and the risk of thrombotic events in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2015 Feb;41(2):369–70.
24. Lawson DS, Walczak R, Lawson AF, Shearer IR, Ing R, Schulman S, et al. North American neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) devices: 2002 survey results. *J Extra Corpor Technol*. 2004 Mar;36(1):16:16t.
25. Martindale SJ, Shayevitz JR, DR, Dhearer IR, Ing R, Schulman S, et al. North Amility for monitoring heparin effect and neutralization during pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996 Jun;10(4):458:458r.
26. Baird CW, Zurakowski D, Robinson B, Gandhi S, Burdis-Koch L, Tamblin J, et al. Anticoagulation and pediatric extracorporeal membrane oxygenation: impact of activated clotting time and heparin dose on survival. *Ann Thorac Surg*. 2007 Mar;83(3):912–9; discussion 919–20.
27. Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, Goodnough LT, Santoro SA, Spitznagel E, et al. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Dec;108(6):1076–82.
28. Bolliger D, Zenklusen U, Tanaka KA. Point-of-care coagulation management algorithms during ECMO support: are we there yet? *Minerva Anesthesiol*. 2016 Mar 30.
29. Saini A, Spinella PC. Management of anticoagulation and hemostasis for pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Lab Med*. 2014 Sep;34(3):655–73.
30. Ignjatovic V, Summerhayes R, Gan A, Than J, Chan A, Cochrane A, et al. Monitoring Unfractionated Heparin (UFH) therapy: which Anti-Factor Xa assay is appropriate? *Thromb Res*. 2007;120(3):347:347 h.
31. Nankervis CA, Preston TJ, Dysart KC, Wilkinson WD, Chicoine LG, Welty SE, et al. Assessing heparin dosing in neonates on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2007 Feb;53(1):111–4.
32. Liveris A, Bello RA, Friedmann P, Duffy MA, Manwani D, Killinger JS, et al. Anti-factor Xa assay is a superior correlate of heparin dose than activated partial thromboplastin time or activated clotting time in pediatric extracorporeal membrane oxygenation*. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2014 Feb;15(2):e72–9.
33. Maul TM, Wolff EL, Kuch BA, Rosendorff A, Morell VO, Wearden PD. Activated partial thromboplastin time is a better trending tool in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2012 Nov;13(6):e363–71.

34. Irby K, Swearingen C, Byrnes J, Bryant J, Prodhon P, Fiser R. Unfractionated heparin activity measured by anti-factor Xa levels is associated with the need for extracorporeal membrane oxygenation circuit/membrane oxygenator change: a retrospective pediatric study. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2014 May;15(4):e175.
35. Northrop MS, Sidonio RF, Phillips SE, Smith AH, Daphne HC, Pietsch JB, et al. The use of an extracorporeal membrane oxygenation anticoagulation laboratory protocol is associated with decreased blood product use, decreased hemorrhagic complications, and increased circuit life. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2015 Jan;16(1):66–74.
36. O. eara LC, Alten JA, Goldberg KG, Timpa JG, Phillips J, Laney D, et al. Anti-xa directed protocol for anticoagulation management in children supported with extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2015 Jun;61(3):339–44.
37. Khaja WA, Bilen O, Lukner RB, Edwards R, Teruya J. Evaluation of heparin assay for coagulation management in newborns undergoing ECMO. *Am J Clin Pathol*. 2010 Dec;134(6):950:950.
38. Price EA, Jin J, Nguyen HM, Krishnan G, Bowen R, Zehnder JL. Discordant aPTT and anti-Xa values and outcomes in hospitalized patients treated with intravenous unfractionated heparin. *Ann Pharmacother*. 2013 Feb;47(2):151–8.
39. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2016 Dec [cited 2016 Oct 21];6(1).
40. Panigada M, Artoni A, Passamonti SM, Maino A, Mietto C, LC, LJ, et al. PreHemostasis changes during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults. *Minerva Anesthesiol*. 2016 Feb;82(2):170.
41. Owings JT, Pollock ME, Gosselin RC, Ireland K, Jahr JS, Larkin EC. Anticoagulation of children undergoing cardiopulmonary bypass is overestimated by current monitoring techniques. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 2000 Sep;135(9):1042K, Ja.

Annexe

Tableau 6. Techniques de surveillance de l'héparine non fractionnée (21)

Test	Advantages	Disadvantages
ACT	Inexpensive Point Of Care Whole blood test	Measures end point of the clotting cascade, but does not solely tell you about Unfractionated Heparin effect
aPTT	Accepted means of titrating anticoagulation therapy for both Unfractionated Heparin Point Of Care now available	High degree of intra- and inter-patient variability especially in infants Less reliable in critical illness
Anti-Xa	Specific measure of Unfractionated Heparin effect based on the ability of Unfractionated Heparin to catalyse AT's inhibition of factor Xa Better association with Unfractionated Heparin dose	Elevated plasma-free hemoglobin and hyperbilirubinemia will underestimate Unfractionated Heparin activity by anti-Xa
TEG/ROTEM	Point Of Care Whole blood test Provides information about both clot strength and fibrinolysis	Limited availability

**ACT (Activated Clotting Time) versus AntiXa activity
for anticoagulation monitoring during ECMO support :
Concordance study**

ABSTRACT

Aim : To demonstrate lack of correlation between antiXa and ACT in patients under ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO).

Methods : Prospective inclusion during 1-year and half period. Anticoagulation by unfractionated heparin for anti-Xa target of 0.2-0.4 UI/mL. Relationship analyzed by Spearman correlation (Rho). After transformation into categorical variables, analyzes by a concordance study (Kappa). ACT's targets were 180-220 sec.

Results : 65 patients included: 47 men (72.3%), median age 55 yo. 42 veno-arterial and 23 veno-venous ECMO. Spearman correlation test found low and inconsistent correlation between antiXa and ACT ($Rho < 0.4$), from the day one, worsens over time. Analyzed Kappa showed no discrepancy between the areas "targets" of ACT and anti-Xa.

Conclusion : ACT use for ECMO anticoagulation monitoring isn't appropriate. We recommend preferential use of antiXa in clinical practice.

KEYWORDS : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation, anticoagulation, ACT, Anti-Xa

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Clément Delmas

**Surveillance d'un traitement par héparine chez les patients de réanimation sous ECMO (Oxygénation par membrane extracorporelle) :
Test d'activité AntiXa versus ACT (Activated Clotting Time)**

RESUME

Objectif - Définir la relation entre ACT et antiXa pour la surveillance de l'anticoagulation chez les patients bénéficiant d'une ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation).

Matériels et Méthodes – Inclusion prospective durant 16 mois de patients anticoagulés par héparine non fractionnée sous ECMO. La relation entre antiXa et ACT a été étudiée par un test de corrélation de Spearman puis par un test de concordance par étude du coefficient Kappa.

Résultats - 65 patients inclus dont 42 ECMO veino-artérielles et 23 veino-veineuses. L'analyse par test de corrélation de Spearman montrait que quels qu'étaient le type d'ECMO, l'heure de dosage ou le jour de dosage par rapport à la pose, il n'existait pas de corrélation entre les deux tests ($Rho < 0,4$). Il n'existait pas de concordance entre les zones «cibles» d'ACT (180-220) et d'anti-Xa (0.2-0.4 UI/mL)(Kappa $< 0,2$).

Conclusion – Le dosage de l'ACT pour la surveillance de l'anticoagulation des patients sous ECMO n'est pas adapté et justifie l'utilisation de l'anti-Xa en pratique courante.

ACT (Activated Clotting Time) versus AntiXa activity for anticoagulation monitoring during ECMO support : Concordance study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation, anticoagulation, ACT, activité Anti-Xa

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR:
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Clément Delmas