

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1521

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Nicolas PORTEBOIS

le 05 Avril 2018

Gestion de la thrombopénie induite par l'héparine en
chirurgie cardiaque en France

Directeur de thèse : Dr Valentin REY

JURY

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE	Président
Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE	Assesseur
Monsieur le Professeur Bertrand MARCHEIX	Assesseur
Monsieur le Docteur Felipe GUERRERO	Assesseur
Madame le Docteur Pascale SANCHEZ	Suppléante
Monsieur le Docteur Valentin REY	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. LAZORTHES 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
Doyen 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. LAZORTHES 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. BOUNHOURS 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 LAZORTHES 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	
Professeur ARBUS Louis	

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	Hépatogastro-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	Hépatogastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD 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)	Hépatogastro-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. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED 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. CHAUFOR 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-STÓWHAS 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 Pathologie	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 MAZEREUW 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 Héliène (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

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOUJAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
I. INTRODUCTION	9
II. MATERIELS ET METHODES	11
III. RESULTATS	12
1. Caractéristiques des répondants	12
2. Examens complémentaires préopératoires	12
3. Stratégies d'anticoagulation	14
4. Anticoagulants alternatifs	15
IV. DISCUSSION	17
V. CONCLUSION	20
BIBLIOGRAPHIE	21
ANNEXES	23
1. Physiopathologie de la TIH	23
2. Score 4T	23
3. Questionnaire de l'étude	24
4. Protocole d'utilisation de la bivalirudine per CEC	26

REMERCIEMENTS

Merci Valentin et François, mes deux mentors de thèse et mémoire. Je vous dois beaucoup !

Merci Felipe et Nicolas, votre aide dans mes travaux et vos aptitudes dans les statistiques m'ont été précieuses !

Merci aux membres du jury, c'est un honneur d'avoir chacun d'entre-vous auprès de moi pour cet événement tant attendu.

Merci à tous ceux avec qui j'ai appris et continue d'apprendre mon métier. Chefs, internes, infirmiers et aides-soignants, de Rodez à Toulouse, en passant par Tarbes : je ne compte pas mes heures à l'hôpital grâce à vous tous !

Merci à ma promo de cointernes pour ces premières années. Certains partent, d'autres restent : j'espère que l'on gardera le contact pour renouveler nos sympathiques « repas » du lundi soir !

Merci à mes zazas qui illuminent mon quotidien. Elsa, que j'aime depuis notre rencontre en mission humanitaire, et Rosa, notre mini-nous. Merci de partager ma vie et mon bonheur.

Merci à ma famille, spécialement à mon banquier-barman de frère et à mes parents, qui doivent (et c'est un ordre !) être fiers.

Merci à tous les copains, intégration, crits, cups, Pipins flûtistes, soirées médecine en tous genres : de supers années que je ne suis pas prêt d'oublier. J'espère garder le contact avec le maximum d'entre vous, pendant longtemps !

Dédicace à l'Internat Football Club : deux ascensions coup sur coup, une équipe redoutée sur tous les terrains de Haute-Garonne, des buts plus spectaculaires les uns que les autres, tel est notre quotidien depuis 5 ans !

Pensée à mon club de Cannes Judo (dont aucun membre ne lira normalement ces lignes...)

Mes excuses à ceux qui voulaient voir leur nom dans les remerciements (tu peux quand même lire ma thèse pour briller lors d'un dîner avec des hémostasiens !)

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACCP : American College of Chest Physicians

ACT : Activated Clotting Time

BSH : British Society of Haematology

CEC : Circulation Extra-Corporelle

EACTA : European Association of Cardio-Thoracic Anesthesiology

EACTS : European Association of Cardio-Thoracic Surgery

ECT : Ecarin Clotting Time

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HIPA : Heparin-Induced Aggregation Assay

HNF : Héparine Non Fractionnée

IgG : Immunoglobuline G

PF4 : Facteur Plaquettaire 4

SRA : Serotonin Release Assay

TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine

I. INTRODUCTION

L'exercice de l'anesthésie-réanimation en chirurgie cardiaque nécessite des connaissances à jour sur la thrombopénie induite par l'héparine (TIH). Cette affection est plus fréquente et souvent grave chez ces patients opérés sous circulation extra corporelle (CEC). Celle-ci impose une anticoagulation profonde afin d'éviter la thrombose. L'héparine non fractionnée (HNF) est l'anticoagulant de référence pour la CEC, du fait de son action rapide, de sa surveillance au « lit du malade » par l'ACT (activated clotting time) et de son antagonisation par la protamine.

La thrombopénie induite par l'héparine est un trouble immunitaire lié à la production d'immunoglobulines G (IgG) dirigées contre le complexe formé par le facteur 4 plaquettaire (PF4) et la molécule d'héparine (anticorps anti-PF4/H). Le complexe anticorps anti-PF4/PF4/héparine va activer le récepteur Fc plaquettaire, conduisant lui-même à une activation intense de la coagulation(1). La cascade réactionnelle est schématisée en annexe 1. Ce mécanisme peut aboutir à des accidents thrombotiques veineux et/ou artériels menaçant parfois le pronostic vital.

Les principaux points d'appel devant faire évoquer un diagnostic de TIH sont réunis dans le score « 4T » (2), présenté en annexe 2. En cas de probabilité modérée ou forte, le diagnostic de TIH doit être retenu. Les examens complémentaires peuvent être classés en deux catégories ; d'une part, les tests immunoenzymatiques, à savoir le dosage direct des anticorps de la TIH. Ils ont une sensibilité de l'ordre de 90 %, mais une spécificité plus faible qui varie de 50 à 93 %(3). D'autre part, les tests fonctionnels, détectant l'activation plaquettaire en présence d'héparine. Parmi eux, les techniques utilisant les plaquettes lavées sont les plus performants, avec une sensibilité à 90-98% et une spécificité de l'ordre de 95%. Il s'agit des tests de libération de sérotonine radiomarquée (méthode radio-isotopique) (SRA) et d'activation plaquettaire induite par l'héparine (HIPA). Ces derniers sont considérés comme les références pour le diagnostic de TIH, mais ont une disponibilité restreinte à quelques laboratoires experts(4).

La prise en charge de la TIH est d'abord préventive, en limitant les durées d'exposition aux héparines et en choisissant des molécules moins pourvoyeuses (HBPM). En cas d'exposition avec un risque jugé important (>1%), il convient de « monitorer » la numération plaquettaire de façon régulière (tous les 2 à 3 jours du jour

4 au jour 14, selon les dernières recommandations anglo-saxonnes)(5,6). En cas de suspicion clinique de TIH avec score de probabilité intermédiaire ou élevé, il convient de remplacer l'héparinothérapie. Des anticorps anti-PF4 négatifs écartent le diagnostic. A contrario, il faut obtenir un des tests fonctionnels cités précédemment. La transfusion plaquettaire doit être limitée aux situations d'hémorragie ou de réalisation de gestes à haut risque hémorragique(7).

La chirurgie cardiaque est particulièrement concernée par la gestion de la TIH, avec une incidence estimée de 1 à 3 % selon les études, dépassant les taux d'incidence dans les autres spécialités médicales ou chirurgicales. La morbi-mortalité est également accrue, avec prédominance des événements artériels (ischémies aiguës de membre inférieur, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux...) et une mortalité pouvant atteindre 10% (5).

Le diagnostic de TIH après une chirurgie avec CEC est délicat. Il existe une quasi-constante baisse de la numération plaquettaire en post-opératoire. Une chute du taux de plaquette débutant après J4 post-CEC, ainsi qu'une thrombocytopenie persistante sont deux situations alarmantes pour le clinicien(8). Par ailleurs, la présence d'anticorps anti-PF4 est rendu difficile à interpréter hors contexte clinique évocateur, du fait d'une prévalence pouvant atteindre 50 à 75% des patients après une chirurgie cardiaque(9).

Les dernières recommandations françaises concernant la gestion de la TIH en chirurgie cardiaque ont désormais plus de 15 ans(10) et sont en partie obsolètes, du fait notamment de l'amélioration des outils diagnostiques et de l'émergence de nouveaux anticoagulants dont les inhibiteurs directs de la thrombine(11). Il existe en revanche des recommandations anglo-saxonnes relativement récentes quant au traitement et à la prévention de la TIH(5,6) mais leur connaissance et application par les praticiens français restent à déterminer. Notre hypothèse de travail est qu'il pourrait exister une grande hétérogénéité dans la prise en charge de la TIH en France, tant sur le plan des connaissances que des moyens dont disposent chaque service.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la gestion de la TIH par les anesthésistes de chirurgie cardiaque en France. Nous souhaitons connaître les pratiques actuelles autour de cette pathologie autour de la CEC et les confronter aux données de la littérature scientifique.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Afin de répondre à cet objectif, nous avons adressé un questionnaire d'évaluation des pratiques à tous les services ayant une activité de chirurgie cardiaque adulte en France (métropolitaine et Outre-Mer). La liste de ces services était exhaustive, obtenue via l'« Annuaire des Centres de Chirurgie Cardiaque et Thoracique 2016 », élaboré par Axis Editions. Chacun de ces centres était contacté par téléphone afin d'obtenir le nom et l'adresse mail d'un anesthésiste référent en chirurgie cardiaque.

Le questionnaire était ensuite envoyé par e-mail à ces référents qui étaient chargés de le faire suivre à l'ensemble des anesthésistes ayant une activité régulière en chirurgie cardiaque. Il était également demandé au référent de nous communiquer les effectifs concernés dans leur centre, afin d'obtenir une estimation du taux de réponse. En l'absence de réponse du référent après une semaine, un appel téléphonique était prévu afin de vérifier la bonne réception de l'e-mail et renouveler la demande de participation. La durée de recueil donnée était limitée dans le temps, du 1^{er} janvier au 20 février 2018.

Le questionnaire, disponible en annexe 3, s'intéressait à l'expérience personnelle du clinicien, à sa pratique dans des situations de TIH et aux moyens dont il dispose dans sa pratique quotidienne. Il a été élaboré en suivant la chronologie du séjour du patient en chirurgie cardiaque, de la consultation d'anesthésie au post-opératoire. A chaque étape, nous avons essayé d'identifier les problèmes que pouvait poser la TIH et les différents moyens mis en œuvre. Comme mentionné précédemment, le questionnaire reposait sur un support numérique, à savoir l'application « Google Forms » de « Google Drive ».

Les données qualitatives sont présentées par leur effectif et pourcentage. Les comparaisons univariées utilisent le test exact du Chi2 pour l'ensemble des variables qualitatives. Tous les tests statistiques utilisés donnent des valeurs significatives pour une valeur de $p < 0.05$. Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique est Xlstat (Addinsoft).

III. RÉSULTATS

1. Caractéristiques des répondants

Pendant la durée de l'étude, 124 anesthésistes exerçant dans 51 établissements différents ont répondu au questionnaire. Le taux de participation national était de 23,9 % sur 518 anesthésistes de chirurgie cardiaque exerçant en France. 92,7 % des 55 services de chirurgie cardiaque français étaient représentés. Les figures 1 et 2 montrent le statut et l'ancienneté en chirurgie cardiaque des répondants. La population est dominée par les praticiens hospitaliers en terme de statut, et par des anesthésistes ayant exercé moins de 10 ans (57,3%).

La quasi-totalité des répondants (96,8 %) a déjà été confrontée à une TIH au cours de leur exercice en chirurgie cardiaque : 67,5 % en préopératoire de chirurgie programmée, 40,8 % avant une intervention urgente et 92,5 % en post-opératoire. Près de deux tiers des anesthésistes interrogés (64,5 %) déclarent avoir été mis en difficulté par la TIH et 46 % ne se sentent pas suffisamment « à jour » sur la gestion de cette pathologie.

2. Examens complémentaires préopératoires

Le tableau 1. montre les examens complémentaires prescrits en première intention à la consultation d'anesthésie dans 4 situations cliniques. La sérologie anticorps anti-PF4/H est surtout demandée en cas d'antécédent de TIH, ancienne (75%) ou récente (86,3%). Le test d'agrégation plaquettaire est également prescrit dans ces situations à 33,9 % (TIH ancienne) et 47,6 % (TIH récente). Aucun de ces deux examens n'est demandé par 86,9 % et 80,6 % des anesthésistes, respectivement dans les situations d'absence d'exposition récente à l'héparine et dans le cas d'exposition inférieure à 100 jours (sans notion de TIH évoquée dans les deux cas).

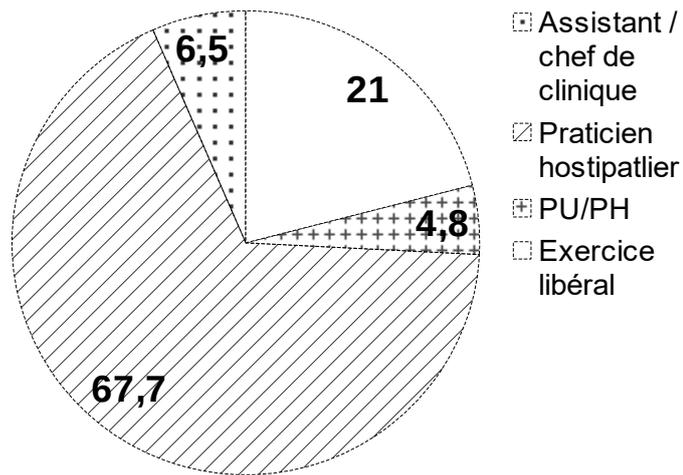


Figure 1 : répartition des effectifs en pourcentage, selon le statut ; assistant / chef de clinique (points), praticien hospitalier/contractuel/attaché (hachuré), PU/PH (croix), exercice libéral (blanc)

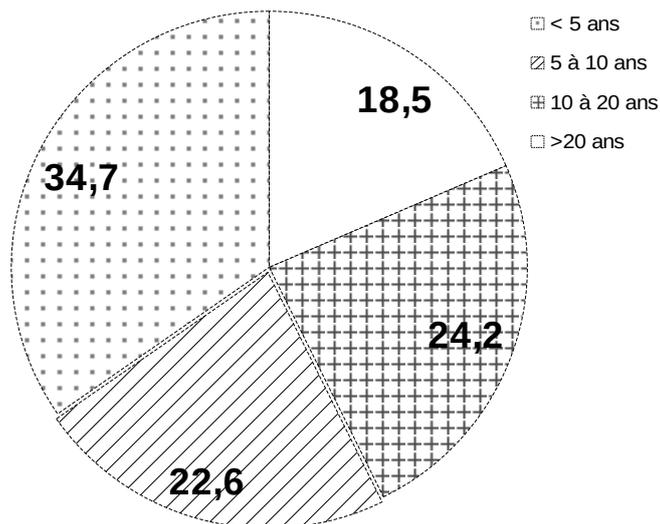


Figure 2 : Répartition des effectifs en pourcentage, selon leurs années d'exercice en chirurgie cardiaque ; moins de 5 ans (points), 5 à 10 ans (hachuré), 10 à 20 ans (croix), plus de 20 ans (blanc).

Tableau 1: examens complémentaires demandés en première intention en pré-opératoire d'une chirurgie cardiaque programmée dans 4 situations cliniques. Les répondants pouvaient choisir l'un et/ou l'autre des deux examens cités ou aucun des deux. Les résultats sont exprimés en nombre d'anesthésistes ayant demandé l'examen.

	Recherche d'anticorps anti-PF4/H (%)	Test fonctionnel d'agrégation plaquettaire (%)	Aucun des deux examens cités (%)
Pas d'antécédent d'exposition à l'héparine	15 (12,1 %)	8 (6,5 %)	106 (86,9 %)
Exposition à l'héparine < 100 jours	18(14,5 %)	12 (9,7 %)	100 (80,6 %)
Antécédent de TIH > 100 jours	94 (75 %)	43 (33,9 %)	17 (14,5 %)
Antécédent de TIH < 100 jours	107 (86,3 %)	60 (47,6 %)	12 (8,9 %)

3. Stratégies d'anticoagulation

Le tableau 2 montre les choix d'anticoagulation peropératoire des anesthésistes répondants, en fonction de trois situations cliniques différentes. En cas de chirurgie programmée (non urgente) avec anticorps anti-PF4/H positifs, le choix préférentiel est le report de l'intervention jusqu'à négativation de la sérologie (31,5%), devant l'utilisation d'argatroban (21,8%). Chacune des autres stratégies représente moins de 15 % des anesthésistes. En cas de chirurgie programmée (non urgente) avec anticorps anti-PF4/H négatifs, le choix privilégié est l'HNF (70,2%). Enfin en cas de chirurgie urgente chez un patient atteint de TIH, les avis sont plus partagés, avec 3 stratégies autour de 25 % (argatroban, bivalirudine et HNF associée à des anti-agrégants plaquettaires), talonnées par le danaparoïde sodique (17,7%).

Tableau 2. Stratégie d'anticoagulation selon la situation clinique

	1. Programmée / PF4+	2. Programmée / PF4-	3. Urgente / TIH avérée
HNF	6 (4,80 %)	87 (70,20 %)	9 (7,30 %)
HNF + anti-agrégants plaquettaires	18 (14,50 %)	16 (12,90 %)	30 (24,20 %)
Bivalirudine	17 (13,70 %)	4 (3,20 %)	30 (24,20 %)
Argatroban	27 (21,80 %)	6 (4,80 %)	32 (25,80 %)
Danaparoïde sodique	15 (12,10 %)	10 (8,10 %)	22 (17,70 %)
Report de l'intervention jusqu'à PF4-	39 (31,50 %)	NA	NA
Pas de choix de réponse	2 (1,60 %)	1 (0,80 %)	1 (0,80 %)

Réponses exprimées en nombre de répondants ayant choisi la stratégie d'anticoagulation correspondante. Situation 1 : chirurgie programmée non urgente chez un patient ayant un antécédent de TIH et dont les sérologies anti-PF4 sont positives. Situation 2 : chirurgie programmée non urgente chez un patient ayant un antécédent de TIH et dont les sérologies anti-PF4 sont négatives. Situation 3 : chirurgie urgente et non différable, chez un patient ayant une TIH avérée.

4. Anticoagulants alternatifs

Le tableau 3 montre les anticoagulants alternatifs dont disposent les répondants, ainsi que l'expérience de ces derniers avec les différentes molécules. La dernière colonne met en évidence l'utilisation prédominante du danaparoïde sodique et de l'argatroban en post-opératoire, avec respectivement 77,4 % et 65,3 % d'utilisation. Une minorité (5,6%) d'anesthésistes avoue ne connaître que partiellement ou pas du tout les alternatives à l'héparine dont ils disposent pour la CEC. En comparant les réponses de praticiens exerçant dans les mêmes centres, on peut constater que ce résultat est bien plus important, et beaucoup d'anesthésistes ne connaissent pas la liste exhaustive des anticoagulants dont ils disposent.

Tableau 3 : anticoagulants à disposition des anesthésistes français et utilisation en CEC

	Nombre d'anesthésistes (%)		
	Disposant de la molécule	Ayant utilisé la molécule en CEC	Susceptibles d'utiliser la molécule en post-opératoire
Danaparoïde sodique	105 (84,7%)	24 (19,4%)	96 (77,4%)
Argatroban	94 (74,2%)	19 (15,3%)	81 (65,3%)
Bivalirudine	48 (38,7%)	25 (20,2%)	8 (6,5%)
Anti-agrégants plaquettaires	2 (1,6%)	9 (7,3%)	NA
Fondaparinux	NA	NA	19 (15,3%)

Près de la moitié (56 anesthésistes soit 45,2%) n'ont jamais utilisé d'autre anticoagulant que l'héparine pendant la CEC. Parmi ceux qui ont déjà utilisé une alternative, 46/68 (67,6 %) ont rencontré des difficultés. Le tableau 4 rapporte les expériences des anesthésistes avec les différentes molécules. A noter que 54,2 % (13/24) et 32 % (8/25) des anesthésistes ayant utilisé respectivement le danaparoïde sodique et la bivalirudine ont exprimé des complications hémorragiques dans les commentaires (contre 15,8 % pour l'argatroban). Deux cas de thrombose des circuits de CEC sont également rapportés avec la bivalirudine.

Tableau 4 : Difficultés rencontrées par les anesthésistes ayant utilisé des anticoagulants alternatifs

	Pas de difficultés d'utilisation	Difficultés rencontrées
Danaparoïde sodique	5 / 24 (20,8 %)	19 / 24 (79,2 %)
Bivalirudine	5 / 25 (20%)	20 / 25 (80 %)
Argatroban	9 / 19 (47,4 %)	10 / 19 (52,6 %)
HNF + anti-agrégants plaquettaires	5 / 9 (55,6 %)	4 / 9 (44,6 %)

IV. DISCUSSION

Notre étude a permis de mettre en évidence une grande hétérogénéité des pratiques dans la gestion de la TIH par les anesthésistes de chirurgie cardiaque en France. En préopératoire tout d'abord, dans la prescription des examens complémentaires avant une CEC dans le cadre d'un geste programmé. Si plus de 80 % sont en accord pour ne pas prescrire d'examens complémentaires en l'absence d'antécédent de TIH, les pratiques divergent de façon marquée dans le cas contraire. C'est plus particulièrement l'usage du test d'agrégation plaquettaire qui divise les praticiens : il est demandé en première intention à 39,9 % en situation de TIH ancienne et par presque la moitié des anesthésistes en cas de TIH récente. La stratégie d'anticoagulation est également loin d'être unanime. Seule la chirurgie programmée avec antécédent de TIH et anticorps anti-PF4 négatifs permet de rassembler 70 % des anesthésistes derrière l'utilisation d'HNF. Dans le cas de la TIH avérée, aucune stratégie n'atteint les 30 % d'adhésion. L'hétérogénéité réside également dans les moyens à disposition des praticiens, du moins dans ceux dont ils croient disposer. La bivalirudine par exemple, ne serait dans la pharmacie que de 38,7 % des répondants.

Cette étude met également en évidence le manque d'expérience des anesthésistes vis-à-vis de la TIH en préopératoire. Un tiers des répondants n'ont jamais vu en consultation de patient ayant un antécédent de TIH. Quant à la chirurgie en urgence d'un patient ayant développé une TIH, près de 60 % des anesthésistes de chirurgie cardiaque français n'y ont pas été confrontés. Cela explique que 45 % n'ont jamais utilisé d'anticoagulant alternatif à l'héparine pour une CEC. Les anesthésistes ayant l'expérience d'un ou plusieurs anticoagulants alternatifs ont majoritairement (67,7%) été mis en difficulté. Cela pourrait s'expliquer bien sûr par les propriétés des molécules alternatives, qui ne sont que des seconds choix par rapport à l'héparine, mais aussi par la rareté de leur utilisation.

Nous allons désormais confronter les pratiques relevées par notre étude avec les données de la littérature scientifique et les recommandations les plus récentes(5-7,12). Concernant les examens complémentaires tout d'abord, il faut probablement décourager le dépistage systématique des anticorps anti-PF4 en préopératoire, comme le montre

l'étude de S. et K. Selleng(9). La sérologie est positive dans 4,3 à 21,7 % des cas (selon les études rapportées) en préopératoire de chirurgie cardiaque, mais n'est alors pas prédictive du développement d'une TIH. En revanche, les auteurs recommandent la réalisation de sérologie anti-PF4/H en cas de signes cliniques de TIH ainsi qu'en cas d'antécédent de TIH, afin de décider si une réexposition à l'héparine est envisageable. L'utilisation des tests d'agrégation plaquettaires nous semble plus relever d'un examen de seconde intention en chirurgie programmée, à réserver en cas de sérologie positive chez un patient ayant un antécédent de TIH. Ces tests, bien que très performants, sont coûteux et peu disponibles, à l'exception de centres référents. Pour les patients exposés à une héparine dans les 100 jours pré-opératoires, il faut prévoir une numération plaquettaire dans les 24h post-CEC (grade 2C BSH), devant le risque de développement d'une TIH à début précoce(13). Dans une étude rétrospective de 2001, Warkentin et Kelton ont trouvé que 100 % des 73 patients ayant développé une TIH à début précoce (<4 jours après la mise sous héparine) avaient déjà été exposés à de l'héparine dans les 100 jours précédents(14).

Le choix de l'anticoagulation en cas de TIH est en revanche un peu plus codifié et fait l'objet de recommandations. En cas d'antécédent de TIH et de sérologies négatives, il est recommandé d'utiliser de l'HNF, en proscrivant l'utilisation pré- et post-opératoire d'HNF ou d'HBPM (grade 1B BSH/2C ACCP). Près de 30 % de nos répondants procèdent autrement et majorent les risques, notamment hémorragiques, pour leurs patients. En cas de TIH et de sérologies positives, il est recommandé, si possible, de reporter le geste jusqu'à négativation de ces sérologies. Si le report n'est pas envisageable, il est recommandé d'utiliser un anticoagulant alternatif à l'héparine (grade 1C BSH/2C ACCP). Seulement 31,5 % des anesthésistes français optent pour le report d'un geste non urgent dans cette situation. La majorité préfère utiliser un anticoagulant alternatif, voire même de l'HNF (4,8 % des réponses). Ne pas suivre cette recommandation nous semble également dangereux, car la négativation de la sérologie permettrait l'utilisation d'HNF, bien plus sécuritaire. Enfin, dans la situation où un anticoagulant alternatif doit être utilisé pour la CEC (chirurgie urgente), les recommandations sont en faveur de la bivalirudine (grade 2B BSH/2C ACCP/ IIaC EACTA-EACTS). Cet inhibiteur direct de la thrombine possède en effet la demi-vie d'élimination la plus courte (25 minutes) et peut-être monitorée par l'ACT ou l'ECT(11). C'est à notre connaissance la seule alternative ayant été évaluée en CEC dans des essais contrôlés chez des patients sans (15) et avec

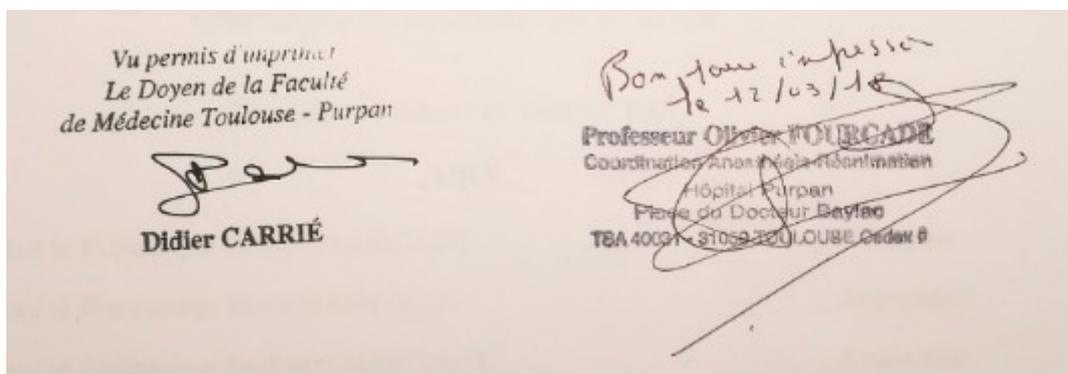
contre-indications à l'HNF(16)(en annexe, le protocole utilisé dans l'étude EVOLUTION-ON). Ce n'est par exemple pas le cas de l'argatroban, proposé à 25,8 % par les répondants. Son utilisation dans quelques cas rapportés dans la littérature se solde par une normalisation tardive de l'hémostase après arrêt de la perfusion, s'accompagnant d'un saignement per- et post-opératoire importants et nécessitant un recours transfusionnel(17). Par ailleurs, les recommandations de l'ACCP précisent qu'elles ne prennent pas en compte « la disponibilité, le coût et la possibilité de monitorer l'anticoagulant » dans leurs analyses. Or, la bivalirudine n'est disponible que dans une minorité de centres et n'a été utilisée que par 20 % des praticiens. Cette recommandation ne semble pas réunir toutes les conditions nécessaires à l'heure actuelle pour être appliquée partout en France.

Notre étude nous permet d'affirmer qu'il existe soit une non adhésion, soit une méconnaissance des dernières recommandations sur la gestion de la TIH. Elle nous montre également qu'il existe une vraie « méconnaissance de cette méconnaissance ». En effet, parmi les anesthésistes se disant « à jour » sur la TIH (54 % des répondants), 25,7 % ne font pas de sérologies en cas d'antécédent de TIH ancienne, 65,1 % ne reportent pas un geste différé chez un patient ayant un antécédent de TIH et une sérologie anti-PF4/H positive, ou encore 24,2 % n'utilisent pas l'HNF en dose unique en cas de sérologie négative et d'antécédent de TIH.

La principale limite que nous trouvons à notre étude est le taux de participation (23,9 %), que nous aurions espéré plus élevée. On peut supposer l'existence d'un biais de déclaration, en imaginant que les praticiens les moins « à jour » auraient plus eu tendance à refuser de répondre au questionnaire. Ce biais tendrait plutôt à réduire l'écart entre réponses des participants et « bonnes pratiques ». Nous sommes en revanche satisfaits du nombre de centre ayant donné au moins une réponse (51/55), ce qui nous donne une bonne représentativité des pratiques et des moyens disponibles au niveau national.

V. CONCLUSION

La gestion de la TIH en périopératoire de chirurgie cardiaque est actuellement hétérogène en France et souvent en contradiction avec les recommandations et les dernières données de la littérature scientifique. Cette grande variabilité des pratiques s'explique d'une part par des moyens diagnostiques et thérapeutiques variables, mais aussi par une méconnaissance des bonnes pratiques, et probablement de la maladie et de sa physiopathologie. Ce déficit de prise en charge de la TIH peut aboutir à la mise en danger du malade, que ce soit par l'utilisation inappropriée d'anticoagulants majorant considérablement le risque hémorragique, ou en surexposant un patient à de l'héparine. Une mise à jour des recommandations françaises nous semble donc nécessaire afin de permettre d'uniformiser les pratiques dans le bon sens et ainsi améliorer la qualité de la prise en charge de la TIH.



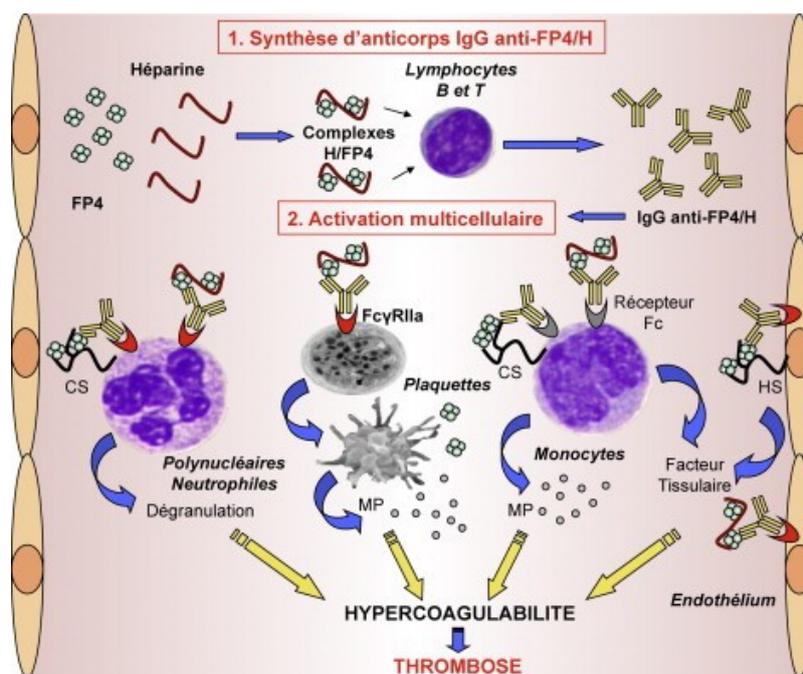
BIBLIOGRAPHIE

1. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* déc 2003;76(6):2121-31.
2. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 15 nov 2012;120(20):4160-7.
3. Biologie des anomalies de l'hémostase : Recherche d'anticorps anti-F4P – Rapport d'évaluation : Tome IV. HAS / Service évaluation des actes professionnels / juillet 2011.
4. Biologie des anomalies de l'hémostase : test photométrique d'agrégation plaquettaire – Rapport d'évaluation : Tome III. Haute Autorité de Santé / Service évaluation des actes professionnels / juillet 2011.
5. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* févr 2012;141(2 Suppl):e495S-e530S.
6. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol.* 1 déc 2012;159(5):528-40.
7. Cuker A, Crowther M, Crowther M. Clinical practice guideline on the evaluation and management of adults with suspected heparin-induced thrombocytopenia (HIT). 1 janv 2013 [cité 11 févr 2018]; Disponible sur: <https://www.scienceopen.com/document?vid=46fd52f9-3357-435f-b799-29984d84788b>
8. Lillo-Le Louët A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, Le Beller C, Gautier I, Aiach M, et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost JTH.* nov 2004;2(11):1882-8.
9. Selleng S, Selleng K. Heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery and critically ill patients. *Thromb Haemost.* 2016;116(5):843-51.
10. Thrombopénie induite par l'héparine. *Société Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 22 (2003) 150–159
11. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost.* mai 2008;99(5):830-9.
12. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on

patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 30 sept 2017;

13. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest.* juill 2002;122(1):37-42.
14. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 26 avr 2001;344(17):1286-92.
15. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, Aronson S, McCarthy HL, Kirshner R, et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mars 2006;131(3):533-9.
16. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg.* févr 2007;83(2):572-7.
17. Rozec B, Boissier E, Godier A, Cinotti R, Stephan F, Blanloeil Y. L'argatroban, nouvel antithrombotique pour la thrombopénie induite par l'héparine en chirurgie cardiaque de l'adulte : utilisation en chirurgie cardiaque et en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 janv 2014;

ANNEXES



Annexe 1 : Physiopathologie des thrombopénies induite à l'héparine. PF4 = facteur plaquettaire 4, HS = héparane sulfate, CS = chondroïtine sulfate. Gruel Y, et al. Les thrombocytopénies induites par l'héparine : données récentes. Rev Med Interne (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.04.022>

Annexe 2: score 4T

	2 points	1 point	0 point
Thrombocytopénie	Baisse des plaquettes > 50% et nadir $\geq 20 \times 10^9/L$	Baisse des plaquettes de 30 à 50% ou nadir de 10 à 19 $\times 10^9/L$	Baisse des plaquettes < 30% ou nadir < $10 \times 10^9/L$
Timing de la baisse des plaquettes	Début évident entre J5-14 ou début $\leq 24h$ et exposition à l'héparine 0-30j précédents	Début entre J5-14 mais incertain (ex : manque de numération plaquettaire) ou début > J14 ou début < 24h et exposition à l'héparine 30-100j précédents	Début $\leq J4$ sans exposition récente à l'héparine
Thrombose ou autre séquelle clinique	Nouvelle thrombose confirmée ; nécrose cutanée au point d'injection de l'héparine ; réaction anaphylactoïde après bolus d'héparine IV	Thrombose suspectée (non confirmée) ; Thrombose récurrente ; Lésion cutanée non nécrosante (érythème)	Aucune
Autre cause de thrombocytopénie	Peu probable	Possible	Avérée

Haute probabilité (6-8 points), probabilité intermédiaire (4-5 points), probabilité basse (≤ 3 points)

Score adapté de Lo et al., J Thromb Haemost 2006;4:759 : Un score ≤ 3 aurait une valeur prédictive négative de 99,8%. Un score de probabilité intermédiaire et haute ont des valeurs prédictives positives respectives de 14 et 64%(4).

Annexe 3 : Questionnaire « Gestion de la TIH en chirurgie cardiaque », adressé par mail aux anesthésistes ayant une activité de chirurgie cardiaque en France.

1. Adresse e-mail

2. Dans quel centre exercez-vous ? (ville, nom de l'hôpital ou de la clinique...)

3. Quel est votre statut ? Une seule réponse possible.

Assistant / chef de clinique Praticien hospitalier / contractuel Exercice libéral / Autre (à préciser)

4. Combien de temps avez-vous exercé en chirurgie cardiaque ? Une seule réponse possible. Moins de 5 ans / 5 à 10 ans / 10 à 20 ans / Plus de 20 ans

5. Avez-vous déjà été confronté à un cas de TIH au cours de votre exercice en chirurgie cardiaque ? Une seule réponse possible. Oui / Non

6. Si oui, dans quelle(s) situation(s) ? Plusieurs réponses possibles.

En consultation d'anesthésie pour un geste programmé / En préopératoire d'un geste urgent / Apparition d'une TIH post-opératoire / Autre (à préciser)

7. La prise en charge de patients atteints de TIH vous a-t-elle déjà mis en difficulté ? Une seule réponse possible. Oui / Non

8. Diriez-vous que vous êtes suffisamment "à jour" des connaissances sur la gestion de la TIH en chirurgie cardiaque ? Une seule réponse possible. Oui / Non

Les questions suivantes concernent une consultation d'anesthésie pour chirurgie cardiaque programmée non urgente, sous CEC.

9. Dans les situations suivantes, quel(s) examen(s) demandez-vous en première intention parmi ceux proposés ? Plusieurs réponses possibles.

Patient sans antécédent d'exposition à l'héparine récent : Sérologie anticorps anti-PF4 / Test fonctionnel d'agrégation plaquettaire / Aucun des examens cités

Patient exposé récemment à l'héparine (<100 jours) : Sérologie anticorps anti-PF4 / Test fonctionnel d'agrégation plaquettaire / Aucun des examens cités

Patient avec antécédent de TIH ancien (> 100 j) : Sérologie anticorps anti-PF4 / Test fonctionnel d'agrégation plaquettaire / Aucun des examens cités

Patient avec antécédent de TIH récent (< 100 j) : Sérologie anticorps anti-PF4 / Test fonctionnel d'agrégation plaquettaire / Aucun des examens cités

10. Quelle est votre stratégie d'anticoagulation per-opératoire (chirurgie programmée) chez un patient avec antécédent de TIH dont les anticorps anti-PF4 sont positifs ? Une seule réponse possible : Héparine non fractionnée / Argatroban (Arganova) / Bivalirudine (Angiox) / Héparine et anti-

agrégants plaquettaires / Danaparoïde sodique (Orgaran) / Report de l'intervention jusqu'à négativation des anticorps anti-PF4 / Autre (à préciser)

11. Quelle est votre stratégie d'anticoagulation per-opératoire (chirurgie programmée) chez un patient avec antécédent de TIH dont les anticorps anti-PF4 sont négatifs ? Une seule réponse possible : Héparine non fractionnée / Argatroban (Arganova) / Bivalirudine (Angiox) / Héparine et anti-agrégants plaquettaires / Danaparoïde sodique (Orgaran) / Autre (à préciser)

Les questions suivantes concernent la chirurgie cardiaque urgente non différable sous CEC.

12. En cas d'intervention urgente chez un patient ayant une TIH avérée, quelle stratégie d'anticoagulation proposez-vous idéalement en per-opératoire? Une seule réponse possible : Héparine non fractionnée / Argatroban (Arganova) / Bivalirudine (Angiox) / Héparine et anti-agrégants plaquettaires / Danaparoïde sodique (Orgaran) / Report de l'intervention jusqu'à négativation des anticorps anti-PF4 / Autre (à préciser)

13. De quel(s) anticoagulant(s) alternatif(s) à l'héparine disposez-vous dans votre établissement pour votre pratique en chirurgie cardiaque ? Plusieurs réponses possibles : Danaparoïde sodique / Argatroban / Bivalirudine / Aucun / Je ne sais pas / Autre (à préciser)

14. Quel(s) anticoagulant(s) alternatif(s) à l'héparine avez-vous déjà utilisé lors d'une CEC ? Plusieurs réponses possibles : Aucun / Danaparoïde sodique / Argatroban / Bivalirudine / Autre (à préciser)

15. Avez-vous rencontré des difficultés avec l'utilisation de cet (ces) anticoagulant(s) alternatif(s) à l'héparine lors d'une CEC ? Une seule réponse possible : Oui / Non / Je n'ai jamais utilisé ces anticoagulants

16. Si oui, quelles difficultés avez-vous rencontré ? (précisez l'anticoagulant en question)

17. En post-opératoire d'une chirurgie cardiaque, chez un patient suspecté de TIH, quel(s) anticoagulant(s) êtes vous susceptible d'utiliser dans votre pratique ? Plusieurs réponses possibles. Argatroban / Bivalirudine / Danaparoïde sodique / Fondaparinux / Aucun Je ne sais pas / Autre (à préciser)

18. Remarques / commentaire libre (facultatif)

Initial bivalirudin dosing (pre-CPB)	
Initial i.v. bivalirudin bolus:	1.0 mg/kg
and begin continuous i.v. infusion:	2.5 mg/kg/h (42 µg/kg/min)
Bivalirudin added to pump circuit:	50 mg
Target anticoagulant monitoring*:	At least 2.5-times baseline ACT, using either the ACT-Kaolin (Hemochron®), ACT-Plus®, ACT-T (International Technidyne), or ECT
If subtherapeutic ACT (or ECT):	give additional bolus (0.1–0.5 mg/kg)
Bivalirudin dosing and monitoring while on CPB	
Continue fixed-rate i.v. infusion:	2.5 mg/kg/h until 15 min prior to expected separation from CPB (if CPB not terminated in 20 min, then an additional 0.5 mg/kg bolus is given, and infusion at 2.5 mg/kg/h is restarted)
Frequency of anticoagulant monitoring:	every 15–30 min
If subtherapeutic ACT (or ECT):	give additional bolus (0.1–0.5 mg/kg)
Special steps at end of CPB	
Stop bivalirudin infusion 15 min prior to expected separation from CPB, then:	
Promptly (within 10 min) empty pump volume into cell saver** (replacing with crystalloid, e.g., sodium citrate), thus avoiding need for post-separation bivalirudin boluses to circuit; process blood for reinfusion with cell saver to remove bivalirudin; Or, <i>Alternative approach used by author [AK]</i> : After separation from CPB, promptly reconnect arterial and venous lines, clamp out arterial filter, give residual blood to the patient, refill the CPB with saline, recirculate, add 50 mg bivalirudin, and thereafter start a continuous infusion at 50 mg/h into the circuit. Later, this volume may be processed by cell saver (for reinfusion) or discarded.	
*The minimum target bivalirudin concentration (~10 µg/ml) corresponds approximately to the minimum threshold levels (>2.5-times baseline) for the 4 different monitoring assays listed above. **The Evolution-ON study protocol required the use of a cell saver.	

Annexe 4 : protocole d'anticoagulation par bivalirudine per-CEC lors de l'étude EVOLUTION-ON(15)

Gestion de la thrombopénie induite par l'héparine en chirurgie cardiaque en France

Introduction : La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication grave et fréquente en chirurgie cardiaque. Sa prise en charge ne fait pas l'objet de recommandations françaises récentes. Notre objectif était d'évaluer sa gestion par les anesthésistes de chirurgie cardiaque. **Méthodes :** Un questionnaire a été adressé à tous les services de chirurgie cardiaque de France. **Résultats:** 124 anesthésistes (23,9 % des effectifs nationaux) exerçant dans 51 services ont répondu à un questionnaire. 64,5 % déclarent avoir été mis en difficulté par la TIH. En programmé, 68,5% ne reportent pas l'intervention en cas de sérologies positives, 29,8 % n'utilisent pas l'héparine seule en cas de sérologies négatives. En cas d'intervention urgente et de TIH, les stratégies d'anticoagulation sont hétérogènes (par ordre de fréquence : argatroban, bivalirudine, anti-agrégants plaquettaires, danaparoiide sodique). 45,2 % des répondants n'ont néanmoins jamais utilisé d'alternative à l'héparine. **Conclusion :** La prise en charge de la TIH est non optimale, voire dangereuse. Une mise à jour des recommandations nous semble nécessaire en France.

TITRE EN ANGLAIS : Management of heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery in France

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : thrombopénie induite par l'héparine, chirurgie cardiaque, circulation extra-corporelle, bivalirudine, argatroban, danaparoiide sodique.

Université Toulouse III-Paul Sabatier / Faculté de médecine Toulouse-Purpan / 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de Thèse : Dr REY Valentin