

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2016 N° 135

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES d'Anesthésie-réanimation

par

*Anthony Le Meur*

*Né le 19 avril 1985 à Brest*

---

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2016

---

**Stratégie d'épargne transfusionnelle plaquettaire en période post opératoire de transplantation thoracique et/ou d'assistance circulatoire.  
Etude préliminaire sur l'impact du Romiplostim.**

---

Président : Monsieur le Professeur Bertrand Rozec

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mickael Vourc'h.

## Remerciements

A Monsieur le **Professeur Rozec**. Président du Jury. Merci pour votre accompagnement et votre bienveillance durant mon internat

A Monsieur le **Professeur Asehnoune**. Merci pour la qualité de votre enseignement tout au long de ces cinq années.

A Monsieur le **Professeur Roussel**. Chirurgien thoracique. Merci de l'intérêt porté à ce sujet et de votre présence

A Madame le **Docteur Treilhaud**. Un grand merci pour la transmission de vos connaissances durant mon stage dans le service de la réanimation CTCV et de votre présence dans ce jury.

A Madame le **Docteur Boissier**. Hémostasien. Merci de votre présence au sein de ce jury afin nous apporter vos connaissances éclairées

Au **Docteur Vourc'h**. Directeur de thèse. Merci de m'avoir associé à ce projet, merci pour ta patience et ta réactivité durant la période de rédaction.

Aux anesthésistes de St Nazaire, en particulier le Dr Landrin, le Dr Mercier, le Dr Kalifa pour votre sympathie, votre bonne humeur et vos compétences. Aux réanimateurs de La Roche Sur Yon, au Professeur Reigner que j'ai rencontré en début d'internat et avec qui je travaillerai pendant mon post-internat. A l'équipe de la réanimation médicale du CHU de Nantes. Aux anesthésistes du service de neuro-vasculaire, en particulier au Dr Rigal et le Dr Pajot qui ont assisté à mon dernier jour d'internat. A l'équipe de la réanimation chirurgicale et du bloc des urgences, au Dr Mahe, Dr Dumont, Dr Loutrel, Dr Demeure, Dr Champin, Dr Cinotti, et Dr Roquilly pour la qualité du travail et l'excellente ambiance qui règnent au sein de votre service.

A ma famille, à mes parents, à mon frère, à Chloé. Un immense merci pour votre soutien, votre compréhension, vos conseils.

A Cécile, pour ton soutien sans faille depuis ces années. Je t'aime.

A Anne, Vincent, Jean, Elodie, Olivia, merci de m'avoir si bien accueilli.

A mes fabuleux co-internes. Que de bons moments passés en votre compagnie, en journée comme en soirée. Mes préférés se reconnaîtront.

A Jeremy et Fanny, un couple breton modèle.

A Yves-Ma, Béné, Kevin, Typhaine, Cléclé, MCW, Guillaume D, Mr Fall, Momo, Gaëlle pour ces souvenirs Brestois.

Au Dr Zang, au Dr Ambrosi, au Dr Marie-Aimée, au Dr Ea pour votre amitié depuis le premier semestre.

A Tarik.

Aux Chef Delater, Chef Ronchi, Chef Malidin, Chef Pousset, Chef Bogaert et Chef Viquesnel pour votre amitié.

## Table des matières

<b><u>I.</u></b>	<b><u>INTRODUCTION</u></b>	<b>6</b>
<b><u>II.</u></b>	<b><u>MATERIEL ET METHODE</u></b>	<b>9</b>
1.	MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN POST TRANSPLANTATION ET/OU DANS LE CARDE D'UNE ASSISTANCE A BUT HEMODYNAMIQUE OU RESPIRATOIRE.	9
2.	POPULATIONS DE L'ETUDE	9
3.	OBJECTIFS DE L'ETUDE	11
4.	ANALYSE STATISTIQUE	13
<b><u>III.</u></b>	<b><u>RESULTATS</u></b>	<b>14</b>
1.	DESCRIPTION DE LA POPULATION	14
2.	CRITERE PRINCIPAL : TRANSFUSION PLAQUETTAIRE EN POST OPERATOIRE	19
3.	CRITERES SECONDAIRES	21
<b><u>IV.</u></b>	<b><u>DISCUSSION</u></b>	<b>23</b>
<b><u>V.</u></b>	<b><u>CONCLUSION</u></b>	<b>28</b>
<b><u>VI.</u></b>	<b><u>ANNEXES</u></b>	<b>29</b>
	SCHEMAS D'ADMINISTRATION DU ROMIPILOSTIM	29
<b><u>VII.</u></b>	<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b>31</b>

## Abréviations

CEC : Circulation Extra Corporelle

CGR : Concentré de Globules Rouges

CPA : Concentré Plaquettaire d'Aphérèse

ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

ECLS : Extra Corporeal Life Support

LVAD : Left Ventricular Assist Device

HAS : Haute Autorité de Santé

HM : HeartMade

HW : HeartWare

IGSII : Index de Gravité Simplifié II

MCP : Mélange de Concentrés Plaquettaires

PFC : Plasma Frais Congelé

PSL : Produits Sanguins Labiles

TPO : Thrombopoïétine

## I. Introduction

Le recours à la transfusion sanguine est fréquent durant la période per et post opératoire d'une chirurgie thoracique [1]. Selon Bennett-Guerrero et al., la transfusion sanguine per opératoire concernerait jusqu'à 95% des patients opérés d'un pontage coronarien [2]. En transplantation thoracique, l'incidence de la transfusion semble également élevée puisque près de 90% des patients transplantés bi-pulmonaire nécessiteraient un support transfusionnel [3]. En transplantation cardiaque Morris et al, retrouvaient des taux de transfusion avoisinant les 80% [4]. Cette consommation importante de produits sanguins s'explique à la fois par la spoliation sanguine et la coagulopathie liées à l'acte chirurgical (sternotomie, atrio et aortotomie, suture de gros vaisseaux) ainsi que par les effets secondaires de la circulation extracorporelle (CEC). La CEC est à l'origine d'un bio-traumatisme responsable d'une coagulopathie de consommation et d'une dysfonction plaquettaire [5]. L'assistance pré ou post transplantation, qu'elle soit respiratoire ou hémodynamique est également une situation au cours de laquelle la transfusion est fréquente [6]. Ainsi, Mazzeffi et al., dans une analyse rétrospective de 132 patients sous ECMO dont 68 sous ECMO artério-veineuse et 64 sous ECMO veino-veineuse rapportaient une incidence des complications hémorragiques graves nécessitant une polytransfusion de 56% [7].

Or la transfusion sanguine paraît être associée à une augmentation de la morbi-mortalité chez les patients médicaux ou chirurgicaux [8–10] avec en notament une augmentation des infections postopératoires [10], des pneumopathies nosocomiales [11], une augmentation du risque d'insuffisance rénale [12] et de dysfonction pulmonaire post opératoire [13]. Dans la sous population des patients transplantés ou en attente de greffe, la transfusion plaquettaire pose aussi le problème du risque d'allo immunisation [16,17].

Outre la prise en charge hémodynamique et respiratoire, la réanimation des patients opérés de transplantation thoracique et/ou d'assistance circulatoire, consiste au maintien d'une hémostase médicale satisfaisante et de pallier à l'anémie et à la coagulopathie post opératoire. La Haute Autorité de Santé (HAS) a fixé le seuil transfusionnel plaquettaire à  $100\ 000/\text{mm}^3$  en chirurgie cardio-thoracique et à  $50\ 000/\text{mm}^3$  pour un patient sous assistance circulatoire en

l'absence de saignement [14]. Pour les patients transplantés thoraciques et/ou sous assistance circulatoire peu de données existent sur le lien entre la thrombopénie et la survenue des complications hémorragiques. Toutefois, ces seuils relativement élevés proposés par l'HAS se justifient par les contraintes chirurgicales imposant une hémostase optimale avec un risque vital rapidement engagé lors d'une hémorragie (tamponnade, hémothorax) et la corrélation entre la sévérité de la thrombopénie sous ECMO et l'incidence des complications hémorragiques [15].

Afin de réduire l'exposition à la transfusion et la survenue d'effets indésirables il semble pertinent de se poser la question de la place des traitements médicaux et notamment des analogues de facteurs de croissance de plaquettes dans les protocoles de soins en réanimation chirurgicale.

Le Romiplostim (N-Plate®) est un agoniste du récepteur c-Mpl de la thrombopoïétine (TPO) permettant une augmentation du taux de plaquettes avec une diminution du recours à la transfusion sanguine [18,19]. En 2008, Kuter et al., dans une étude randomisée, contrôlée, rapportaient une efficacité du Romiplostim chez 125 patients présentant un purpura thrombopénique idiopathique réfractaire aux traitements conventionnels avec une augmentation du taux de plaquettes à partir de la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement [20]. Les analogues du TPO ont également montré leur intérêt en terme d'épargne transfusionnelle en situation de chimiothérapies myéloablatives pour cancers gynécologiques [21] ou encore dans la période d'attente de sortie d'aplasie après allogreffe de moelle osseuse [22]. Sa sécurité d'utilisation a été documentée, y compris pour des durées de traitement prolongées, supérieures à 60 semaines, sans augmentation du risque thrombo-embolique [18]. Dans le contexte chirurgical, les analogues du TPO permettent également de réduire le support transfusionnel plaquettaire en péri-opératoire notamment chez le patient cirrhotique thrombopénique [24,25]. Aussi, in vitro, la TPO semble également interférer dans la prolifération des autres lignées cellulaires sanguines et favoriser la maturation de la lignée rouge [23]. L'utilisation des analogues de récepteur de la TPO en situation chirurgicale pourrait améliorer le contrôle de l'anémie en réduisant le recours à la transfusion sanguine.

Dans ce contexte nous avons établi un protocole de soin dont l'objectif était de réduire la transfusion plaquettaire dans les 28 jours post opératoires de transplantation thoracique et/ou d'assistance. Celui-ci consistait en l'administration systématique de Romiplostim, après

transplantation thoracique ou lors d'une assistance circulatoire avec un projet de transplantation, chez les patients présentant une thrombopénie  $< 100.000/mm^3$  dans l'objectif de réduire l'incidence de la transfusion plaquettaire. Après 1 an d'application nous avons choisi d'évaluer cette démarche sous la forme d'une évaluation des pratiques professionnelles.

## **II. Matériel et méthode**

### **1. Modalités de prise en charge des patients en post transplantation et/ou dans le cadre d'une assistance à but hémodynamique ou respiratoire.**

Tous patients bénéficiant d'une transplantation cardiaque/pulmonaire et/ou pour assistance circulatoire/respiratoire type ECLS, assistance mono ou biventriculaire étaient admis en réanimation dans les suites post opératoire.

La prise en charge en termes d'immunosuppression, de support transfusionnel et de prophylaxie anti-infectieuse des patients transplantés suivait les recommandations de la société internationale de transplantation cœur poumon [26,27]. Pour les patients sous assistance circulatoire ou respiratoire, le support transfusionnel, le traitement anticoagulant et le paramétrage des assistances suivaient également les recommandations de la société internationale de transplantation cœur poumon [28].

Une surveillance pluriquotidienne des paramètres biologiques de la coagulation par dosages du temps de thrombine (TP), du fibrinogène, des facteurs de la coagulation, et du taux de plaquettes était prévue pour chaque patient. Le cas échéant, l'anticoagulation du circuit était assurée par héparine non fractionnée par voie intraveineuse et suivie sur l'activité antiXa.

### **2. Populations de l'étude**

#### **Période Avant**

Une analyse rétrospective a été réalisée sur la période de janvier 2010 à décembre 2012 pour les patients transplantés et sur la période de janvier 2010 à mai 2014 pour les assistés.

Les patients suivant ont été inclus :

- Transplanté cardiaque ou pulmonaire
- Ou sous assistance circulatoire (ECMO artério-veineuse, centrale ou périphérique, veino-veineuse ou HeartMate II, HeartWare, CardioWest) avec un projet de greffe.

- Et, ayant présenté au moins une fois une numération plaquettaire  $< 100.000/mm^3$  en post opératoire.

Etaient exclus, les patients bénéficiant d'une transplantation cœur-poumon, d'une retransplantation thoracique ou la mise en place d'une assistance circulatoire en l'absence de projet de greffe.

### **Période Après**

Du 1<sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2015, nous avons mis en place de façon pluridisciplinaire : anesthésistes réanimateurs, chirurgiens cardio-thoraciques, cardiologues, hématologues et pharmaciens un protocole de prise en charge des situations de thrombopénies chez les patients assistés et/ou transplantés thoraciques. Les patients développant une thrombopénie inférieure à  $100.000/mm^3$  dans les 15 premiers jours de l'admission étaient éligibles au traitement par Romiplostim (*Annexe 1*). Un accord auprès de l'hématologue référent était demandé avant l'injection de N-Plate. Ce délai de 15 jours a été choisi notamment sur l'intensité du risque hémorragique à cette phase précoce, et au délai de toxicité habituel de la thymoglobuline. De plus, les situations de thrombopénies persistantes au delà du 15<sup>ième</sup> jours après la chirurgie initiale sont souvent le stigmate de complications d'ordre chirurgicale, de dysfonction d'assistance ou de processus infectieux, situations dans lesquelles le traitement de la thrombopénie est celui de la situation causale.

Les patients éligibles au traitement par Romiplostim étaient :

- Transplanté cardiaque ou pulmonaire
- Ou sous assistance circulatoire (ECMO artério-veineuse, centrale ou périphérique, veino-veineuse ou HeartMate II, HeartWare, CardioWest) avec un projet de greffe ou en post transplantation
- Et, ayant présenté au moins une fois une numération plaquettaire  $< 100.000/mm^3$  en post opératoire.

Les patients présentant les critères suivants n'étaient pas éligibles au traitement par N-plate :

- Thrombophilie héréditaire ou acquise, hémophilie ou maladie de Willebrand, Syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif ou antécédent d'hémopathie,
- Aplasie médullaire diagnostiquée sur le myélogramme
- Cirrhose avec score de CHILD supérieur à 6
- Hypersensibilité à la Romiplostim
- Antécédente d'embolie pulmonaire ou d'AVC < 6 mois
- Grossesse en cours
- Thrombopénie induite à l'héparine en cours
- Patient sous tutelle ou non affilié au régime de sécurité sociale
- Situation de défaillance multiviscérale ou mesure de limitation des soins mise en place
- Situation de re-transplantation

### **3. Objectifs de l'étude**

Objectif principal :

L'objectif principal était d'évaluer l'impact du Romiplostim en terme de réduction de la transfusion plaquettaire en réanimation chirurgicale chez les patients transplantés thoracique ou sous assistance circulatoire en attente de greffe thoracique.

Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal était le nombre de concentrés plaquettaires (CP) transfusés par patient pendant le séjour en réanimation sur les 28 premiers jours post opératoire. Les transfusions des 24 premières heures post opératoire (bloc opératoire compris) étaient exclues de l'analyse.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'impact du N-plate sur :

- La réduction de la transfusion de concentrés globulaires et de plasma frais congelés.
- La réduction du nombre de reprise chirurgicale.
- L'incidence des évènements thrombotiques.
- La morbi-mortalité en réanimation

#### Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le nombre de Concentrés de Globules Rouges (CGR) et de Plasma Frais Congelés (PFC) transfusés dans les 28 premiers jours post opératoire (la transfusion per-opératoire et des 24 premières heures post opératoires étaient exclues de l'analyse).
- Le nombre d'évènements thrombo-emboliques symptomatique et fortuite artério-veineux survenant en réanimation.
  - Le taux de reprises chirurgicales globales et pour chirurgie d'hémostase.
  - Le nombre de jours de ventilation mécanique.
  - La durée de séjour en réanimation.
  - La mortalité en réanimation à J28 et à la sortie de réanimation.

#### **Recueil des données**

Les paramètres suivants ont été recueillis rétrospectivement et comparés entre les 2 populations : les données démographiques (âge, indice de masse corporelle, comorbidité), les données transfusionnelles per et post opératoire (nombre de concentrés de globules rouges (CGR)), de plasma frais congelés (PFC), concentrés plaquettaires (CP), le recours à l'épuration extra-rénale, le taux de reprises chirurgicales toutes causes confondues, le taux de reprise chirurgicale pour saignement, la survenue d'évènements thrombo-emboliques, la durée de ventilation mécanique, et la mortalité en réanimation à J28 étaient relevés.

#### **4. Analyse statistique**

La normalité de chaque variable était vérifiée par un test de Kolmogorov-Smirnoff. Les variables continues paramétriques ont été exprimées en moyenne et écart-type, les variables non paramétriques en médiane et distance interquartile. Les variables catégorielles ont été exprimées en nombre et pourcentage avec un intervalle de confiance à 95%. Pour les caractéristiques démographiques et les critères de jugements secondaires des tests de Chi<sup>2</sup>, Student ou Wilcoxon basé sur les rangs, ont été pratiqués. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux, avec une valeur de P considérée comme significative quand elle était inférieure à 0,05. Les analyses ont été réalisées pour un biostatisticien indépendant via le logiciel SAS 9.3 Institute, Cary, NC et le logiciel R (R 3.0, Fondation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Enfin la méthode du score de propension a été utilisé pour l'ajustement sur les facteurs confondants tel que sur le score de gravité IGSII, le motif d'hospitalisation en réanimation (greffe ou assistance) et les reprises chirurgicales multiples. Un  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

### III. Résultats

#### 1. Description de la population

Durant la période d'étude, 325 patients ont été admis en réanimation pour transplantation thoracique ou mise en place d'une assistance circulatoire. Après contrôle des critères d'inclusion et d'exclusion, 172 patients ont été analysés. Cent quarante quatre patients ont été inclus dans le groupe AVANT. Vingt-huit patients ont été inclus dans le groupe APRES. Six patients ayant reçu du N-Plate® ont été exclus pour cause de déviation du protocole (5 ont reçu 1<sup>ère</sup> injection après J15, et 1 patient était en aplasie médullaire) (*Figure 1*).



Figure 1 diagramme de flux

DMV : défaillance multi-viscérale, les évènements thrombotiques comprennent les antécédents d'accident vasculaire cérébral, les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires ou autre thrombose artério-veineuse survenu dans les 6 mois précédent l'hospitalisation. Les infarctus du myocarde n'étaient pas exclus.

Dans la cohorte AVANT, soixante treize patients étaient transplantés (dont 21 ayant bénéficiés d'une assistance circulatoire post transplantation) et 71 patients étaient sous assistance circulatoire éligible à un projet de greffe (patients assistés). L'âge moyen était de 47 ans (+/- 14, 92). Deux tiers des patients étaient des hommes (94/144). L'IGS II moyen à l'arrivée en réanimation était de 48 (+/- 18,44). Les étiologies principales de transplantation cardiaque étaient une cardiomyopathie dilatée (46%) ou une cardiopathie ischémique (26%). La première cause de transplantation pulmonaire était la mucoviscidose (48%). Dans la population des assistances, 46% des patients étaient sous ECMO artério-veineuse, 31% sous ECMO veino-veineuse. Les assistances de longue durée (LVAD ou CardioWest) représentaient 23% des patients. Dans la population Après, 20 patients étaient transplantés (dont 5 ayant bénéficiés d'une assistance circulatoire post transplantation) et 8 patients étaient assistés. L'IGS II moyen à l'arrivée en réanimation était de 42,19 (+/- 12,21), 66% étaient des hommes. L'ensemble des données descriptives sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 Description de la population

	Population avant N=144	Population après N=28	p
Age, moyenne (écart type)	47 (+/- 14.92)	51 (+/- 10.31)	0.14
Sexe H, n (%)	94 (65)	19 (68)	0,79
IMC, moyenne (écart type)	25.27 (+/-6.38)	23.98 +/- 5.77)	0.32
IGSS II à l'arrivée en réanimation moyen (écart type)	48.12 (+/- 18.44)	42.19 (+/-12.21)	0.0394*
MDRD Préopérateur (ml/min) moyenne (écart type)	93.69 (+/-51.93)	89.04 (+/-22.82)	0,74
Antécédent d'insuffisance rénale, n (%)	37 (26)	4 (14)	0,48
Antécédent de diabète, n (%)	33 (23)	37 (26)	0,63
Population, n (%)			
Grefe	73 (51)	20 (71)	-
Assistance	71 (49)	8 (29)	
Transplantation cardiaque, n (%)	50 (68)	10 (50)	-
Etiologie de la transplantation, n (%)			
Cardiopathie ischémique	13 (26)	5 (50)	
Cardiopathie dilatée	23 (46)	1 (10)	
Cardiopathie congénitale	5 (10)	0	-
Cardiomyopathie hypertrophique	6 (12)	4 (40)	
Autre	3 (6)	0	
Transplantation pulmonaire, n (%)	23 (32)	10 (50)	-
Etiologie de la transplantation, n (%)			
Mucoviscidose	11 (48)	2 (20)	
Emphysème	7 (30)	5 (50)	-
Fibrose idiopathique	3 (13)	2 (20)	
Autre	2 (9)	1 (10)	
Assistance circulatoire, n (%)	71 (49)	8 (29)	-
Type d'assistance circulatoire, n (%)			
ECMO AV	33 (46)	5 (63)	
ECMO VV	22 (31)	2 (25)	-
LVAD	14 (20)	0	
CW	2 (3)	1 (12)	

\*p< 0,05 IMC index de masse corporelle. IGS index de gravité simplifié. MDRD modification of diet in renal disease. ECMO :extracorporeal membrane oxygenation AV artério-veineuse VV veino-veineuse, LVAD left ventricular assist device CW cardiowest

Une étude de la sous population des patients transplantés a été menée (N=92). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes (avant-après) sur notamment la durée de CEC et la durée d'ischémie de greffons (Tableau 2).

Tableau 2 Caractéristiques des patients transplantés

	Population avant N=72	Population après N=20	p
Durée de CEC (en min), moyenne (écart type)	116 (+/- 96.52)	130 (+/- 96.98)	0,32
Durée ischémie du greffon (en min), moyenne (écart type)	231 (+/- 53.79)	206 (+/- 81.46)	0,17
Immunosuppresseurs d'induction			
SAL, n (%)	59 (80)	17 (85)	0,19
Simulect, n (%)	13 (20)	3 (15)	
Nécessité d'une ECMO post transplantation, n (%)	21 (30)	5 (25)	0,22
Nombre de jours d'ECMO post transplantation, médiane [IQR]	6 [2-8]	5 [3-6]	0,13

CEC : circulation extra corporelle, SAL : sérum anti-lymphocytaire ECMO : extra corporeal membran oxygen

Le protocole de traitement par N-plate® et le suivi plaquettaire des patients traités (N-28) sont rapportés dans le tableau 3. La médiane des doses administrées était de 120 µg par patient (90-140), avec une injection en médiane par patient. Le jour moyen de l'injection était le 7<sup>ème</sup> jour post opératoire. Le nadir plaquettaire le plus bas était de 51570/mm<sup>3</sup> (+/- 17900/mm<sup>3</sup>) avant le traitement et de 193400/mm<sup>3</sup> (+/- 71970/mm<sup>3</sup>) au 10<sup>ème</sup> jour de l'injection de N-Plate®. On remarque une diminution de la prescription de CGR après injection de N-Plate, avec une médiane de 5 CGR avant et de 2 CGR après (Tableau 3).

Tableau 3 protocole de traitements et suivi du taux de plaquettes des patients traités par N-Plate®

	N=28
Nombre d'injections de N-Plate médiane [IQR]	1 [1-1]
Posologie administrée par patient (en µg) médiane [IQR]	120 [90-140]
Numération plaquettaire (/mm <sup>3</sup> ) la plus basse en réanimation moyenne (écart type) médiane [IQR]	51570 (+/- 17900) 45500 [39000-66000]
Numération plaquettaire (/mm <sup>3</sup> ) à J10 de l'injection moyenne (écart type) médiane [IQR]	193400 (+/-71970) 192000 [137000-224000]
Numération plaquettaire (/mm <sup>3</sup> ) la plus haute dans les 21 jours après N-Plate moyenne (écart type) médiane [IQR]	408640 (+/- 174550) 367500 [275500-506500]
Nombre de CGR avant N-Plate médiane [IQR]	5 [1,5-10]
Nombre de CP avant N-Plate médiane [IQR]	1 [0-2,5]
Nombre de CGR après N-Plate médiane [IQR]	2 [1-3]
Nombre de CP après N-Plate médiane [IQR]	2 [1-3]

CGR : concentré de globule rouge, CP : concentré plaquettaire.

## 2. Critère principal : transfusion plaquettaire en post opératoire

Le nombre moyen de concentrés plaquettaire transfusés à J28 dans le groupe contrôle était significativement plus élevé par rapport au groupe traité par N-Plate respectivement de 3.55 +/- 4,18 et de 1.82 +/- 2,37 ( $p=0,0361$ ). Cependant cette différence n'est pas retrouvée lorsqu'on s'intéresse au nombre médian de culots plaquettaires transfusés à J28 qui était de 2 [0-6] dans le groupe contrôle et de 1 [0-3] dans le groupe N-Plate ( $p=0.0732$ ) (*Tableau 4*). Après ajustement sur les facteurs de confusion (population, reprise chirurgicale, score IGS II) par le score de propension, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes ( $p=0,16$ ) (*Tableau 5*). Par ailleurs, 66% des patients du groupe contrôle et 61% dans le groupe N-Plate ont reçu au moins 1 concentré plaquettaire durant la période post opératoire ( $p=0,56$ ) (*Tableau 4*), avec 52% (38/73) des patients transplantés et 82% (58/71) des patients assistés ayant nécessité au moins 1 CP pour le groupe avant. Dans le groupe après, 50% des greffés (10/20) et 87,5% (7/8) des patients sous assistance ont reçu au moins 1 CP

Tableau 4 Données transfusionnelles per et post opératoire

	Population avant N=144	Population après N=28	p
Transfusion per opératoire et 24 <sup>ième</sup> première heures post opératoire en PSL (en nombre de concentrés)			
moyenne (écart-type)	14.92 (12.69)	14.86 (7.70)	-
médiane [IQR]	12 [6-20]	15 [9-19.5]	-
Nb de CGRs, médiane [IQR]	4 [3-8]	5 [3-7]	0,90
Nb de PFC, médiane [IQR]	6 [3-10]	8 [4.50-10.50]	0,11
Nb de CP, médiane [IQR]	0 [0-1]	1 [0-1.5]	0,64
Transfusion post opératoire après la 24 <sup>ième</sup> heures			
Nb de CGR à J28, médiane [IQR]	10 [4-17]	2 [7-10.5]	0,0423**
Nb de PFC à J28, médiane [IQR]	2 [0-8]	0 [0-5]	0,16
Nombre de CP transfusés à J28 médiane [IQR]	2 [0-6]	1 [0-3]	0,0732**
Nombre de patient ayant reçu au moins un CP en post opératoire, n (%)	88 (61)	17 (66)	0,56

\*test de student ; \*\*test de wilcoxon ; CGR : concentré de globule rouge ; PFC : plasma frais congelé ; CP : concentré plaquettaire ; CEC : circulation extra corporelle

Tableau 5. Transfusion plaquettaire après ajustement sur les facteurs de confusions (sous -population, reprise chirurgicale, IGS II).

	Population avant N=144	Population après N=28	p
Sous-population, n (%)			
Grefe	73 (51)	20 (71)	0,0440*
Assistance	71 (49)	8 (29)	
IGSS II moyen à l'arrivée en réanimation moyenne (écart type)	48.12 (+/- 18.44)	42.19 (+/-12.21)	0.0394*
Nombre de patient ayant eu au moins une reprise chirurgicale, n (%)	95 (66)	9 (32)	0,0008*
Nombre de CP transfusés à J28 médiane [IQR]	2 [0-6]	1 [0-3]	0,16

\*test de student

### 3. Critères secondaires

Le nombre médian de concentrés globulaires transfusés en post opératoire dans le groupe contrôle était de 10 [4-17] et de 2 [7-10,5] dans le groupe N-Plate ( $p=0.0423$ ). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes sur le nombre médian de PFC transfusés 2 [0-8] vs 0 [0-5] ( $p=0,16$ ). On retrouve un taux de reprise chirurgicale de 66% dans le groupe contrôle et de 32% dans le groupe N-Plate ( $p<0,01$ ), sans différence significative sur le taux de reprise chirurgicale pour hémostase 32% contre 21% ( $p=0,37$ ) (Tableau 6).

Tableau 6 Données post opératoire

	Population avant N=144	Population après N=28	p
Nombre de patient ayant eu au moins une reprise chirurgicale, n (%)	95 (66)	9 (32)	0,0008*
Nombre de patient ayant eu des reprises chirurgicales multiples (>1), n (%)	82 (57)	10 (36)	0,0393*
Nombre de patient ayant eu une reprise chirurgicale pour saignement, n (%)	46 (32)	6 (21)	0,37
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> le plus bas dans les 72 premières heures post opératoire, médiane [IQR]	205 [120-275]	209 [120-235]	0,76
EER avant la 72 <sup>ième</sup> heure, n (%)	73 (51)	18 (64)	0,18
Nombres de jours d'EER, médiane [IQR]	5 [0-13]	13 [0-25]	0,0335*
Nombre de patients ayant eu un évènement thrombotique en réanimation, n (%)			
Thrombose veineuse profonde ou sur cathéter	14 (10)	11 (39)	0,0005*
Embolie pulmonaire	1 (0,7)	2 (7)	0,07
Accident vasculaire cérébral	7 (5)	0 (0)	0,60

EER : épuration extra rénale ; \* $p<0,05$

Concernant les évènements thrombotiques on retrouve un taux de thrombose veineuse profonde ou sur cathéter central plus fréquent dans le groupe N-Plate :39% contre 10% ( $p < 0,01$ ) sans augmentation significative du taux d'embolie pulmonaire ni d'accident vasculaire cérébrale en réanimation (*Tableau 7*).

Dans le groupe contrôle le taux de mortalité à J28 était de 26% et de 7% dans le groupe N-Plate ( $p=0,027$ ) sans différence sur la mortalité à la sortie de réanimation 29% vs 14% ( $p=0,10$ ). Enfin la durée médiane de ventilation mécanique en réanimation et la durée de séjour n'étaient pas différentes entre les 2 groupes (*Tableau 7*).

*Tableau 3 Devenir des patients.*

	Population avant N=144	Population après N=28	P
Durée de ventilation mécanique, (jours) médiane [IQR]	16 [6-36]	12.5 [6.5-30]	0,51
Durée de séjour en réanimation, (jours) médiane [IQR]	24 [14-47]	29 [15-43]	0,90
Mortalité en réanimation à J28, n (%)	38 (26)	2 (7)	0.0274*
Mortalité en réanimation, n (%)	42 (29)	4 (14)	0.10

#### IV. Discussion

Depuis sa mise sur le marché en 2009 un nombre croissant d'études rapportent l'intérêt des analogues de la TPO dans la gestion péri opératoire des patients thrombopéniques [19,24,25,29]. Il s'agit de la première étude évaluant l'impact d'un facteur de croissance plaquettaire en période post opératoire chez des patients transplantés thoraciques et/ou assistés. Après seulement 28 patients traités, nous mettons en évidence une tendance à la réduction de la transfusion plaquettaire post opératoire après l'utilisation de N-Plate chez les patients présentant une thrombopénie inférieure à  $100.000/\text{mm}^3$  sans atteindre la significativité. Par ailleurs, nous avons constaté que l'administration de N-plate s'accompagnait d'une diminution de la transfusion de concentrés globulaires en période post opératoire ainsi que du nombre de reprises chirurgicales sans pouvoir établir de lien de causalité.

Notre étude confirme l'importance du support transfusionnel per et post-opératoire dans le cadre des procédures de transplantation thoracique et d'assistance avec une moyenne de 15 produits sanguins labiles (PSL) transfusés par patient au bloc opératoire et lors des 24<sup>ième</sup> première heure post opératoire. Les besoins transfusionnels encadrant les procédures de transplantation d'organe sont peu décrits dans la littérature. Weber and al., retrouvaient un taux moyen de transfusion de 10 PSL par patients en péri-opératoire lors de transplantation pulmonaire, avec une augmentation de la mortalité post opératoire chez les patients les plus transfusés [30]. En 2015, Gaffey et al., retrouvait un taux de transfusion moyen de 7,1 PSL (+/- 10) lors d'une transplantation cardiaque chez un patient avec un thorax vierge, ce taux passait à 12,5 PSL (+/- 13,7) produits sanguins lorsque le patient avait un antécédent de sternotomie [31].

L'absence de significativité de l'épargne transfusionnelle plaquettaire s'explique principalement par le manque de puissance de l'étude. Les contre indications que nous avons fixées étant très nombreuses, nous avons donc exclu un grand nombre de patients. De plus, les posologies de Romiplostim utilisées étaient faibles comparées aux études récentes réalisées chez patients thrombopéniques chroniques devant bénéficier d'une chirurgie réglée [24,32]. Dans ces études, la dose initiale était de 2 à 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , puis augmentée progressivement sur plusieurs semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse plaquettaire satisfaisante. Concernant le

délai de réponse après administration du N-Plate, les données chez le volontaire sain retrouvent une augmentation des plaquettes à partir du 5<sup>ème</sup> jour [33], mais chez un patient présentant une thrombopénie inférieure à 50000 /mm<sup>3</sup> il faut attendre entre 18 à 39 jours, soit au moins 3 injections à raison d'une injection par semaine, pour atteindre un seuil plaquettaire compatible avec un acte chirurgical [24]. Nos patients n'ont reçu, en moyenne, qu'une seule injection de N-plate avec une dose moyenne de 2µg/kg, ce qui semble trop faible pour prétendre à une efficacité suffisante. D'autres schémas d'administration ont été évalués. En 2012, Afdhal et al, dans une étude randomisée, contrôlée, ont évalué l'effet d'un analogue des récepteurs de la TPO, administré quotidiennement durant 14 jours chez 272 patients cirrhotiques et thrombopéniques avant une chirurgie (extractions dentaires, résections de tumeurs cérébrales, ligatures de varices œsophagiennes). Ils retrouvaient une augmentation significative du taux de plaquettes et une réduction significative de la transfusion plaquettaire (81% dans le groupe placebo contre 28% dans le groupe traité p<0,001) [25]. En 2014, Wu et al., ont également proposé un protocole avec une administration quotidienne dans le cadre des thrombopénies secondaires à un sepsis en réanimation [34]. Un analogue de la thrombopoïétine était administré à la dose de 15 000UI par jour par voie sous cutanée. Le taux de plaquettes était significativement plus élevé dans le groupe N-plate à partir du dixième jour de traitement. Il n'y avait pas de donnée sur la réduction de la transfusion plaquettaire.

Pour la plupart de nos patients, une seule injection de Romiplostim suffisait. Ceci s'explique par la séquence habituelle de prise en charge des patients de l'étude. En effet le jour moyen de 1<sup>ère</sup> injection était le 7<sup>ème</sup> jours, au 14<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation, date théorique de la 2<sup>ème</sup> injection, l'effet myelosuppresseur des immunosuppresseurs d'induction disparaît progressivement [35], l'ECLS de support est souvent sevrée et la fonction rénale s'améliore progressivement permettant de mettre fin à l'hémodialyse. La période à risque de thrombopénie et de saignement post-opératoire correspond habituellement aux 10 premiers jours post opératoire, une évaluation d'un schéma de soin incluant une injection anticipée de la première administration pourrait être envisagée. D'autres études sont nécessaires afin de définir le schéma thérapeutique optimal

Enfin, au lit du patient et malgré les recommandations en vigueur, la prescription d'un support transfusionnel est soumise à de grande variabilité entre les médecins [1,36]. De plus les

seuils transfusionnels en plaquettes ne sont pas clairement définis dans la littérature pour les thrombopénies sous assistance. Ainsi Sidebotham and al, préconisent de maintenir un taux de plaquettes supérieure à 150 000/mm<sup>3</sup> en cas de saignement sous ECMO [37] mais il persiste des incertitudes sur l'apport de la transfusion plaquettaire en préventif d'une complication hémorragique [38]. Le nadir plaquettaire à partir duquel le risque hémorragique semble majoré sous assistance circulatoire se situe au alentour des 50000/mm<sup>3</sup> sans fort niveau de preuve. La décision de transfusion en CP était donc laissée au libre choix du praticien en charge du patient, l'hétérogénéité des pratiques a pu biaiser les résultats du critère principal.

L'administration de N-Plate était significativement associée à une réduction de la transfusion en CGR ; 10 [4-17] vs 2 [7-10,5] (p=0,042). Le schéma expérimental de l'étude ne permet pas d'établir de lien de causalité sur ces données. Les études expérimentales in vitro sur les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine montrent une action sur la lignée rouge, pouvant expliquer le moindre recours à la transfusion en CGR [23,39]. De plus nous retrouvons une diminution significative du taux de reprises chirurgicales dans le groupe traité par N-plate (66% versus 32% p< 0,0008) suggérant peut-être un bénéfice du traitement dans la réduction du risque hémorragique. En effet, nombres de nos patients présentent des dysfonctions plaquettaires [40,41]. Le Romiplostim pourrait réduire cette dysfonction plaquettaire. Il serait intéressant d'évaluer la fonction plaquettaire des patients recevant des agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine. Nos taux de reprise chirurgicale paraissent supérieurs à ceux décrit dans la littérature ainsi lors d'une transplantation cardiaque le taux de reprise chirurgicale habituellement décrit varie de 5,9% à 8,8% [42,43]. Ceci est en lien avec la prise en compte de tout passage au bloc opératoire durant le séjour en réanimation. On ne retrouvait pas de différence sur les reprises chirurgicales pour hémostasie entre les 2 groupes.

Nous retrouvons une diminution significative de la mortalité en réanimation à J28 en faveur du groupe N-Plate 26% versus 7% (p=0.0274). Cette différence n'est pas retrouvée à la sortie de réanimation. Cette différence observée s'explique principalement par une sélection importante des patients éligibles au N-plate. En effet, les critères d'exclusions regroupaient essentiellement de marqueur de gravités ou de complications. Ceci se traduit par une différence

significative du score IGS II entre les 2 populations 48.12 (+/- 18.44) vs 42.19 (+/-12.2) (p=0.0394).

Les études cliniques réalisées dans le cadre de utilisation du Romiplostim dans le PTI rapportent un taux d'évènements thrombotiques imputable au traitement allant de 3,7% à 5,9% [18,44]. En particulier, des cas de thromboses veineuses portales ont été décrites lors de traitement par analogue des récepteurs de la TPO [19,25]. Dans notre étude nous retrouvons un taux de thrombose veineuse profonde (TVP) majoré dans le groupe N-Plate. Toutefois, la démocratisation de l'échographie en réanimation depuis quelques années permet désormais de réaliser quotidiennement une échographie des principaux axes vasculaires à la recherche de thrombose veineuse asymptomatique [45]. Ceci pourrait expliquer l'incidence significativement plus élevée de thrombose lors de la période après. L'imputabilité du N-plate sur les évènements thrombotiques veineux ne peut être vérifiée sur ce nombre réduit de patient, mais incite au respect des contre indications du protocole. Les 2 complications thrombo-emboliques veineuse graves, dans la cohorte N-Plate semble difficilement attribuable au N-Plate. En effet, le premier patient bénéficiait d'une assistance bi-ventriculaire type Cardiowest, un infarctus pulmonaire a été diagnostiqué 11 jours après l'injection de N-plate, sans embolie objectivée sur le scanner. Ce dispositif est connu pour être à l'origine de complications emboliques fréquentes [46]. Le second était un patient transplanté cardiaque ayant nécessité une ECMO artério-veineuse centrale pour une défaillance primaire du greffon. D'emblée, avant l'injection de N-Plate, le suivi biologique retrouvait des stigmates important d'hémolyse en rapport avec une dysfonction de l'assistance. Une échographie trans-œsophagienne retrouvera finalement un volumineux thrombus de l'oreillette gauche et des thrombus en aval de la valve aortique 5 jours après l'injection de N-Plate.

Il faut cependant rester prudent sur l'utilisation du Romiplostim en période post opératoire de chirurgie cardiaque, du fait de l'état pro-inflammatoire et pro-thrombotique de cette population. Les autres effets secondaires attribués au Romiplostim sont les céphalées, une asthénie, les troubles digestifs, dont l'incidence n'est pas évaluable en réanimation du fait des nombreux facteurs confondant (coma, alitement prolongé, nutrition artificielle, morphinomimétiques). Enfin, des cas de myelofibrose avec dépôt de réticuline intramédullaire ont été attribué après

administration prolongée d'agonistes des récepteurs de la TPO [47]. Notre population, prévue pour recevoir un maximum de 4 injections n'est pas concernée par cette complication.

Nous retrouvons une durée médiane d'épuration extra-rénale significativement plus longue dans groupe N-plate 5 [0-4] vs 13 [0-25] ( $p=0,0335$ ). Aucune donnée dans la littérature associe les analogues des récepteurs de la TPO et la survenue d'une toxicité rénale pouvant expliquer l'allongement de la dialyse constatée dans notre étude [18]. Par ailleurs le nombre de patients insuffisant rénaux en pré opératoire était comparable entre les 2 cohortes. Entre 2010 et 2015, les pratiques en termes de dialyse ont été modifiées avec l'apparition de la dialyse au citrate. En effet, l'EER au citrate présente 2 avantages : D'une part, la durée de vie des membranes de dialyse est prolongée par rapport à l'héparine, d'autre part, le risque hémorragique associée à la dialyse à l'héparine est nul sous citrate. Ces éléments ont probablement introduit une dérive de nos pratiques [48]. Par ailleurs dans le groupe N-plate deux patients ont nécessité respectivement 135 et 48 jours de dialyse ce qui, sur un effectif comme le notre, peut engendrer une différence statistique.

Notre étude présente plusieurs limites. Comme nous l'avons évoqué précédemment il existe une hétérogénéité entre les 2 populations. Même si les 2 sous population (greffé et assisté) sont soumises aux mêmes problématiques face à la transfusion sanguine, elles ne sont probablement pas exposées au même risque de thrombopénie et de saignement post-opératoire. Dans notre étude l'incidence de la transfusion était de 80% pour les patients assistés contre 50% pour les patients transplantés. De la même façon, un patient ayant une ECMO artério-veineuse centralisée à une morbi-mortalité plus élevée qu'un patient sous ECMO veino-veineuse périphérique [7]. Le faible effectif de notre groupe « N-Plate », limite la puissance. Néanmoins, après cette analyse précoce sur seulement 28 patients prospectif, il existe une tendance à la réduction de la transfusion plaquettaire.

Ensuite, le caractère rétrospectif du recueil des données, induit une perte de données et un biais de recueil notamment sur les événements thrombo-emboliques s'ils ne sont pas tracés exhaustivement dans les dossiers. Enfin, le schéma expérimental AVANT-APRES ne permet pas de mettre en évidence un lien de causalité même si ces études peuvent apporter un niveau de preuve satisfaisant [49]. Par ailleurs l'évolution des pratiques sur une période de 5 ans, sur les données récentes de la littérature, peut en elle-même expliquer les différences observées. La

réduction de la transfusion de CGR peut par exemple s'expliquer par les modifications récentes des seuils transfusionnels en chirurgie cardiaque. Enfin, comme il a été montré dans de larges cohortes, la transfusion sanguine est soumise à de grande variabilité de pratique [1,50]. Malgré l'existence d'un protocole de service, la décision finale de transfusion reste à la discrétion du prescripteur et peut modifier les résultats de l'étude.

## V. Conclusion

Sur notre population de 28 patients, l'administration de N-Plate pour thrombopénie < 100.000/mm<sup>3</sup> en post-opératoire de chirurgie d'assistance ou de greffe, ne permet pas de réduire significativement le nombre de CP transfusé à J28 par rapport à une cohorte rétrospective. Il s'agit de la première étude évaluant l'impact d'un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine en période post-opératoire. Il est possible que cette absence d'efficacité soit liée à un protocole thérapeutique non optimisé pour les patients analysés ainsi qu'au faible effectif du groupe interventionnel. Une étude sur un plus grand effectif, avec des posologies de N-Plate plus importantes semblerait intéressante.

## VI. Annexes

### Schémas d'administration du Romiplostim

**N-PLATE : EPARGNE TRANSFUSIONNELLE ET PREVENTION ALLOIMMUNISATION**

**PRE-REQUIS**

Tamponnade péricardique éliminée par cardiologue ou réanimateur référent ;  
Dysfonction d'assistance éliminée par cardiologue ou réanimateur référent  
Thrombus intra-ventriculaire éliminé ;  
Absence de saignement actif d'origine chirurgicale ;  
TIH éliminée si contexte évocateur ;  
**2 injections doivent être séparées d'au moins 7 jours (Maximum 4 injections au total par patient)**

**PATIENT**

PATIENT GREFFE  
COEUR et/ou

PROJET/INSCRIPTION  
LISTE DE GREFFE  
AVEC/SANS

PQ < 70.000/mm<sup>3</sup>  
ou  
PQ < 100.000/mm<sup>3</sup> et RISQUE HEMORRAGIQUE

**PATIENTS NON ELIGIBLES**

- Traitement antiagrégant concomittant ;
- Patient exclu d'emblée de tout projet de transplantation ;
- Patient hospitalisé en dehors de la Réanimation CTCV ;
- CIVD en cours ou défaillance multiviscérale ;
- Patient pour lequel une limitation des thérapeutiques actives a été décidée ;

**CONTRE INDICATIONS AU TRAITEMENT**

- Thrombophilie héréditaire (Mutation du facteur V Leyden, résistance à la protéine C activée, déficit en protéine S, déficit en protéine C mutation du gène de la prothrombine, augmentation du facteur VIII) ou acquise (déficit en antithrombine, syndrome des antiphospholipides) avec ou sans ATCD thromboembolique ;

- Patient hémophile ;
- Maladie de Willebrand ;
- Synd. myélodysplasique connu, synd. myéloprolifératif connu ou ATCD d'hémopathie maligne (toutes) ; Le M-GUS n'est pas une contre-indication ;
- Age < 18 ans ou > 65 ans ;
- Hépatopathie chronique type cirrhose avec Score de CHILD-PUGH > 6 ;
- Femme enceinte ;
- Patient non affilié à un régime de sécurité sociale français ;
- ATCD d'Embolie pulmonaire documentée.

**DANS LE CADRE DES PROCEDURES INVASIVES, LE DELAI D'ACTION DU N-PLATE EST DE 4 à 10**

**Approbateurs**    Dr NABIL HEMATOLOGUE SPART    Dr YVES PONS MR    Dr MIREILLE MR    Dr PHILIPPE PHARMACIEN    Dr JORDAN MR    Dr JEANNE CHIRURGIEN CTCV    Dr SEVERIN MR    Dr SPATER CARDIOLOGUE    Dr BERNARD CHIRURGIEN CTCV    Dr BRIGIDE Chef de service

## ALGORITHME TRAITEMENT

Numération plaquettaire (/mm <sup>3</sup> )	PQ < 50.000	50.000 < PQ < 100.000	PQ > 100.000	Patient sorti de réanimation
<b>1<sup>ère</sup> injection = INJ<sub>1</sub></b>	<b>INJ<sub>1</sub></b> = Injection SC 2µg/kg	<b>INJ<sub>1</sub></b> = Injection SC 1,5 µg/kg	<b>PAS D'INJECTION</b>	
<b>A J+7 de INJ<sub>1</sub> = INJ<sub>2</sub></b>	<b>INJ<sub>2</sub></b> = Injection SC 3µg/kg	<b>INJ<sub>2</sub></b> = Injection SC 2µg/kg	<b>PAS DE REINJECTION.</b> Si PQ < 100.000 avec risque hémorragique ou < 70.000 à une date ultérieure, une nouvelle injection pourra être réalisée.	ARRET
<b>A J+7 de INJ<sub>2</sub> = INJ<sub>3</sub></b>	AVIS HEMATO REFERENT AVANT <b>INJ<sub>3</sub></b> (Myelogramme?) <b>INJ<sub>3</sub></b> = Injection SC 4µg/kg	<b>INJ<sub>3</sub></b> = Injection SC 3µg/kg	<b>PAS DE REINJECTION.</b> Si PQ < 100.000 avec risque hémorragique ou < 70.000 à une date ultérieure, une nouvelle injection pourra être réalisée.	ARRET
<b>A J+7 de INJ<sub>3</sub> = INJ<sub>4</sub></b>	AVIS HEMATO REFERENT AVANT <b>INJ<sub>4</sub></b> (Myelogramme?) <b>INJ<sub>4</sub></b> = Injection SC 5µg/kg	<b>INJ<sub>4</sub></b> = Injection SC 4µg/kg	<b>PAS DE REINJECTION.</b> Si PQ < 100.000 avec risque hémorragique ou < 70.000 à une date ultérieure, une nouvelle injection pourra être réalisée.	ARRET
<b>POINT SECURITE</b>	<b>NFS 7 jours + 15 jours après la dernière injection quelque soit le nombre d'injection(s) reçue(s).</b>			

Poids = Poids réel jusqu'à 100kg (au delà prendre 100kg comme poids de référence)  
LE NOMBRE MAXIMUM D'INJECTION EST DE 4 PAR PATIENT

## VII. Bibliographie

1. Shander AS, Goodnough LT. Blood transfusion as a quality indicator in cardiac surgery. *JAMA*. 2010 Oct 13;304[14]:1610–1.
2. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2010 Oct 13;304[14]:1568–75.
3. Ong LP, Thompson E, Sachdeva A, Ramesh BC, Muse H, Wallace K, et al. Allogeneic blood transfusion in bilateral lung transplantation: impact on early function and mortality†. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2016 Feb;49[2]:668–74.
4. Morris CD, Vega JD, Levy JH, Buist NN, Smith AL, Despotis GJ, et al. Warfarin therapy does not increase bleeding in patients undergoing heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2001 Sep;72[3]:714–8.
5. Edmunds LH. Blood-surface interactions during cardiopulmonary bypass. *J Card Surg*. 1993 May;8[3]:404–10.
6. 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]:731–43.
7. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, Menaker J, Rector R, Herr D, et al. Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *Ann Thorac Surg*. 2016 Feb;101[2]:682–9.
8. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34[6]:1608–16.
9. Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre P, Raut M, Vekeman F, Duh MS, et al. Red blood cell transfusions and the risk of acute respiratory distress syndrome among the critically ill: a cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11[3]:R63.
10. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, et al. Red blood

- cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006 Sep;34[9]:2302–8; quiz 2309.
11. Leal-Noval SR, Marquez-Vácaro JA, García-Curiel A, Camacho-Laraña P, Rincón-Ferrari MD, Ordoñez-Fernández A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28[4]:935–40.
  12. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Larochellière R, Doyle D, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31[7]:865–74.
  13. Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med*. 2005 Jun;33[6]:1191–8.
  14. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR, ELSO Registry. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2013 Jun;59[3]:202–10.
  15. Nardell K, Annich GM, Hirsch JC, Fahrner C, Brownlee P, King K, et al. Risk factors for bleeding in pediatric post-cardiotomy patients requiring ECLS. *Perfusion*. 2009 May;24[3]:191–7.
  16. Ho EK, Vlad G, Vasilescu ER, de la Torre L, Colovai AI, Burke E, et al. Pre- and posttransplantation allosensitization in heart allograft recipients: major impact of de novo alloantibody production on allograft survival. *Hum Immunol*. 2011 Jan;72[1]:5–10.
  17. Schuster M, Kocher A, John R, Hoffman M, Ankersmit J, Lietz K, et al. B-cell activation and allosensitization after left ventricular assist device implantation is due to T-cell activation and CD40 ligand expression. *Hum Immunol*. 2002 Mar;63[3]:211–20.
  18. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013 May;161[3]:411–23.
  19. Zaja F, Barcellini W, Cantoni S, Carpenedo M, Caparrotti G, Carrai V, et al. Thrombopoietin receptor agonists for preparing adult patients with immune

- thrombocytopenia to splenectomy: results of a retrospective, observational GIMEMA study. *Am J Hematol*. 2016 May;91[5]:E293–5.
20. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Feb 2;371[9610]:395–403.
  21. Vadhan-Raj S, Verschraegen CF, Bueso-Ramos C, Broxmeyer HE, Kudelkà AP, Freedman RS, et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer. *Ann Intern Med*. 2000 Mar 7;132[5]:364–8.
  22. Nash RA, Kurzrock R, DiPersio J, Vose J, Linker C, Maharaj D, et al. A phase I trial of recombinant human thrombopoietin in patients with delayed platelet recovery after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2000;6[1]:25–34.
  23. Solar GP, Kerr WG, Zeigler FC, Hess D, Donahue C, de Sauvage FJ, et al. Role of c-mpl in early hematopoiesis. *Blood*. 1998 Jul 1;92[1]:4–10.
  24. Moussa MM, Mowafy N. Preoperative use of romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;28[2]:335–41.
  25. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee J-W, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2012 Aug 23;367[8]:716–24.
  26. Husain S, Mooney ML, Danziger-Isakov L, Mattner F, Singh N, Avery R, et al. A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2011 Apr;30[4]:361–74.
  27. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2010 Aug;29[8]:914–56.

28. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2013 Feb;32[2]:157–87.
29. Ramakrishna R, Rehman A, Ramakrishna S, Alexander W, Yeo WW. Use of romiplostim in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during perioperative period. *Intern Med J*. 2015 Jul;45[7]:718–24.
30. Weber D, Cottini SR, Locher P, Wenger U, Stehberger PA, Fasshauer M, et al. Association of intraoperative transfusion of blood products with mortality in lung transplant recipients. *Perioper Med Lond Engl*. 2013;2[1]:20.
31. Gaffey AC, Phillips EC, Howard J, Hung G, Han J, Emery R, et al. Prior Sternotomy and Ventricular Assist Device Implantation Do Not Adversely Impact Survival or Allograft Function After Heart Transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2015 Aug;100[2]:542–9.
32. Marshall AL, Goodarzi K, Kuter DJ. Romiplostim in the management of the thrombocytopenic surgical patient. *Transfusion [Paris]*. 2015 Oct;55[10]:2505–10.
33. Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Dec;76[6]:628–38.
34. Wu Q, Ren J, Wu X, Wang G, Gu G, Liu S, et al. Recombinant human thrombopoietin improves platelet counts and reduces platelet transfusion possibility among patients with severe sepsis and thrombocytopenia: A prospective study. *J Crit Care*. 2014 Jun;29[3]:362–6.
35. De Pietri L, Serra V, Preziosi G, Rompianesi G, Begliomini B. Perioperative effects of high doses of intraoperative thymoglobulin induction in liver transplantation. *World J Transplant*. 2015 Dec 24;5[4]:320–8.
36. Shehata N, Burns LA, Nathan H, Hebert P, Hare GMT, Fergusson D, et al. A randomized controlled pilot study of adherence to transfusion strategies in cardiac surgery. *Transfusion [Paris]*. 2012 Jan;52[1]:91–9.
37. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J.

- Extracorporeal Membrane Oxygenation for Treating Severe Cardiac and Respiratory Failure in Adults: Part 2—Technical Considerations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Feb;24[1]:164–72.
38. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162[3]:205–13.
  39. Kaushansky K, Broudy VC, Grossmann A, Humes J, Lin N, Ren HP, et al. Thrombopoietin expands erythroid progenitors, increases red cell production, and enhances erythroid recovery after myelosuppressive therapy. *J Clin Invest*. 1995 Sep;96[3]:1683–7.
  40. Cheung PY, Sawicki G, Salas E, Etches PC, Schulz R, Radomski MW. The mechanisms of platelet dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill neonates. *Crit Care Med*. 2000 Jul;28[7]:2584–90.
  41. Mutlak H, Reyher C, Meybohm P, Papadopoulos N, Hanke AA, Zacharowski K, et al. Multiple electrode aggregometry for the assessment of acquired platelet dysfunctions during extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Feb;63[1]:21–7.
  42. Awad M, Czer LSC, Mirocha J, Ruzza A, Rafiei M, Reich H, et al. Prior Sternotomy Increases the Mortality and Morbidity of Adult Heart Transplantation. *Transplant Proc*. 2015 Mar;47[2]:485–97.
  43. Kansara P, Czer L, Awad M, Arabia F, Mirocha J, De Robertis M, et al. Heart Transplantation With and Without Prior Sternotomy: Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Transplant Proc*. 2014 Jan;46[1]:249–55.
  44. Catalá-López F, Corrales I, Martín-Serrano G, Tobías A, Calvo G. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clínica*. 2012 Oct 20;139[10]:421–9.
  45. Frankel HL, Kirkpatrick AW, Elbarbary M, Blaivas M, Desai H, Evans D, et al. Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients—Part I: General Ultrasonography. *Crit Care Med*. 2015 Nov;43[11]:2479–502.

46. Copeland JG, Copeland H, Gustafson M, Mineburg N, Covington D, Smith RG, et al. Experience with more than 100 total artificial heart implants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Mar;143[3]:727–34.
47. Boiocchi L, Orazi A, Ghanima W, Arabadjief M, Bussel JB, Geyer JT. Thrombopoietin receptor agonist therapy in primary immune thrombocytopenia is associated with bone marrow hypercellularity and mild reticulin fibrosis but not other stromal abnormalities. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2012 Jan;25[1]:65–74.
48. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet J-L, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med*. 2004 Feb;30[2]:260–5.
49. Barton S. Which clinical studies provide the best evidence? The best RCT still trumps the best observational study. *BMJ*. 2000 Jul 29;321[7256]:255–6.
50. Hutton B, Fergusson D, Tinmouth A, McIntyre L, Kmetz A, Hébert PC. Transfusion rates vary significantly amongst Canadian medical centres. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2005 Jul;52[6]:581–90.

Vu, le Président du Jury,  
[tampon et signature]

Vu, le Directeur de Thèse,  
[tampon et signature]

Vu, le Doyen de la Faculté,  
[tampon et signature]

Titre de Thèse : Stratégie d'épargne transfusionnelle plaquettaire en période post opératoire de transplantation thoracique et/ou d'assistance circulatoire. Etude préliminaire sur l'impact du Romiplostim

---

## RESUME

Introduction : Les patients transplantés cardiaques ou pulmonaires ainsi que les patients sous assistance circulatoire éligible à un projet de greffe présentent fréquemment une thrombopénie durant leur séjour en réanimation. Le taux de transfusions sanguines est important dans cette population et augmente la morbi-mortalité. Les analogues des récepteurs de la thrombopoïétine permettent une augmentation du taux de plaquettes et pourrait diminuer le recours à la transfusion en période post-opératoire. L'objectif principal était d'évaluer l'impact du Romiplostim sur la transfusion plaquettaire post-opératoire.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude monocentrique, comparative, avant-après. Nous avons comparé les besoins en concentrés plaquettaires des patients admis en réanimation dans les suites post opératoire d'une transplantation cardiaque ou pulmonaire ou sous assistance circulatoire éligible à un projet de greffe et présentant une thrombopénie inférieure à  $100000/\text{mm}^3$  entre un groupe recevant du Romiplostim et un groupe témoin. Le critère de jugement principal était le nombre médian de concentré plaquettaire transfusés dans les 28<sup>ier</sup> jours post-opératoire. Le nombre médian de concentré globulaire et de plasma frais congelés transfusés dans les 28<sup>ier</sup> jours post-opératoire étaient les critères de jugement secondaires.

Résultats : Le nombre médian de concentrés plaquettaires transfusés en post opératoire était de 2 [0-6] dans le groupe contrôle et 1 [0-3] dans le groupe N-Plate ( $p=0,07$ ). Après ajustement sur les facteurs de confusion (greffe ou assistance, reprise chirurgicale et score IGS II) cette différence restait non significative ( $p= 0,16$ ). Le nombre médian de concentrés globulaire transfusés en post opératoire était significativement inférieur dans le groupe N-Plate 2 [7-10.5] par rapport au groupe contrôle 10 [4-17] ( $p= 0,0423$ ). Le taux de reprise chirurgicale globale était inférieur dans le groupe N-plate 32% contre 66% dans le groupe contrôle ( $p< 0,01$ ). Le taux de reprise chirurgicale pour hémostase était de 32% dans le groupe contrôle et de 21 % dans le groupe N-Plate ( $p=0,37$ )

Conclusion : L'administration de N-plate ne permet pas une réduction significative du nombre de concentrés plaquettaires transfusés en post opératoire chez des patients développant une thrombopénie dans les suites d'une transplantation thoracique ou après implantation d'une assistance circulatoire

---

## MOTS-CLES :

Transplantation, assistance circulatoire, romiplostim, N-Plate, ECLS, thrombopénie, épargne transfusionnelle.