

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

ANESTHÉSIE - RÉANIMATION

par

Côme GAILLARD

Présentée et soutenue publiquement le 16/04/2021

**EVALUER L'IMPACT DU SYSTÈME HMS PLUS SUR LE SAIGNEMENT POST-
OPÉRATOIRE EN CHIRURGIE CARDIAQUE PAR COMPARAISON AVEC L'ACT PLUS**

Président : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Directeur de thèse : Docteur Arthur BAILLY

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

ANESTHÉSIE - RÉANIMATION

par

Côme GAILLARD

Présentée et soutenue publiquement le 16/04/2021

**EVALUER L'IMPACT DU SYSTÈME HMS PLUS SUR LE SAIGNEMENT POST-
OPÉRATOIRE EN CHIRURGIE CARDIAQUE PAR COMPARAISON AVEC L'ACT PLUS**

Président : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Directeur de thèse : Docteur Arthur BAILLY

TABLE DES MATIERES

1/ INTRODUCTION

2/ MATERIEL ET METHODES

- 2.1/ Population
- 2.2/ Critères de jugement
- 2.3/ Hémostase, épargne sanguine et transfusion
- 2.4/ Procédure per-circulation extracorporelle
- 2.5/ Procédure en réanimation
- 2.6/ Analyse statistique

3/ RESULTATS

- 3.1/ Population
- 3.2/ Analyse du critère de jugement principal
- 3.3/ Analyse des critères de jugement secondaires

4/ DISCUSSION

- 4.1/ Effet du système HMS Plus sur les pertes sanguines post-opératoires
- 4.2/ Ratio protamine/héparine
- 4.3/ Besoins transfusionnels
- 4.4/ Limites de l'étude

CONCLUSION

1/ INTRODUCTION

Le saignement post-opératoire est l'une des principales complications après une chirurgie cardiaque : 8 à 10% des patients présentent un saignement important et 2 à 5% nécessitent une reprise pour exploration chirurgicale (1-6). La transfusion et la reprise chirurgicale pour saignement massif sont des facteurs indépendants d'augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire (2, 6, 7). Le plus souvent, la reprise chirurgicale trouve l'origine du saignement. Cependant, dans 30 à 40% des cas, aucune étiologie n'est trouvée et le saignement est dû à une coagulopathie multifactorielle (1, 8) : les fortes doses d'héparine, l'hémodilution, l'hypothermie induite, le circuit extracorporel et le rebond d'héparine favorisent le saignement post-opératoire.

L'utilisation de la circulation extracorporelle (CEC) en chirurgie cardiaque est un véritable challenge hémostatique. L'anticoagulation per-CEC est principalement réalisée avec de l'héparine non fractionnée (HNF) (9, 10) qui est antagonisée en fin de CEC grâce au sulfate de protamine. Lorsqu'il est administré en excès, le sulfate de protamine dévoile des propriétés anticoagulantes (inhibition du facteur V et du facteur tissulaire, dysfonction plaquettaire) (11-16) ainsi que de nombreux effets indésirables (hypotension artérielle, vasoconstriction pulmonaire, anaphylaxie) (17, 18). Il convient donc de trouver le juste ratio entre la dose de protamine et la dose d'HNF : un ratio trop faible entraîne un saignement par antagonisation incomplète de l'héparine alors qu'un ratio trop élevé favorise l'expression des propriétés anticoagulantes de la protamine (19). De manière historique, la dose de protamine administrée était déterminée par des ratios standards, sans réel calcul (20). Actuellement, les recommandations préconisent un ratio entre 0,8 et 1 et de ne pas dépasser un ratio de 1 (21). Cependant, plusieurs études ont montré qu'un ratio plus bas n'augmentait pas le saignement post-opératoire et pourrait même le diminuer (22-24).

Une anticoagulation suffisante lors de la CEC est également nécessaire pour empêcher la formation de microthrombi et limiter la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation pouvant aggraver le saignement post-opératoire. Le suivi de l'anticoagulation durant la

CEC se fait principalement grâce au temps de coagulation activé (ACT). Or, l'ACT est mal corrélé à la concentration plasmatique d'héparine évaluée par l'activité anti-Xa durant la CEC (25-27). En effet, durant la circulation extracorporelle, l'hémodilution, l'hypothermie et l'activation plaquettaire entraînent une fausse élévation de l'ACT (28, 29). Cependant, la mesure de l'activité anti-Xa nécessite que le laboratoire de biologie soit disponible à tout moment pour réaliser ce dosage en urgence et de manière répétée. Son utilisation en pratique courante est donc impossible du fait des contraintes humaines et logistiques.

Le système HMS Plus a été développé dans les années 90. Il permet la mesure de l'ACT et estime la concentration d'héparine dans le sang à partir d'un échantillon de sang. Contrairement à l'ACT, il existe une forte corrélation entre la concentration d'héparine déterminée par l'HMS Plus et l'activité anti-Xa plasmatique, même durant la circulation extracorporelle (25-27, 30). L'HMS Plus estime aussi la quantité de protamine à administrer pour antagoniser l'héparine circulante en fin de circulation extracorporelle. Il permet ainsi une meilleure évaluation de la concentration d'héparine dans le sang durant la CEC ainsi qu'une personnalisation des doses d'héparine et de protamine à administrer au patient. Cette individualisation des doses aboutit à une diminution du ratio protamine/héparine (19, 31, 32). Or, la diminution du ratio protamine/héparine semble un élément prometteur dans le contrôle du saignement post-opératoire (33, 34). Cependant, l'impact de ce système sur le saignement et la transfusion post-opératoire reste incertain (19, 32, 33, 35-37).

Il apparaît donc important de réévaluer, prospectivement, l'impact d'une gestion individualisée de l'héparine et de la protamine à l'aide du dispositif HMS Plus sur le saignement post-opératoire en le comparant à une gestion standardisée guidée par le dispositif ACT Plus.

2/ MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée en groupes parallèles, non randomisée, ouverte, monocentrique (CHU de Nantes, France). En accord avec la loi française, notre étude a été approuvée le 14 mai 2019 par le comité de protection des personnes du SUD-EST France IV (n° 19.02.12.52310) et chaque patient(e) a donné son consentement (38). L'étude est enregistrée sur Clinical Trial, n° NCT03885193.

2.1/ Population

L'étude porte sur des patients majeurs bénéficiant d'une chirurgie cardiaque programmée ou en urgence nécessitant la mise en place d'une CEC. Les critères d'exclusion comprennent : la chirurgie de remplacement valvulaire aortique isolée hors contexte de chirurgie à risque hémorragique (endocardite infectieuse, chirurgie réductrice), les patients mineurs, sous tutelle ou curatelle, les femmes enceintes, les patients allergiques à l'héparine ou la protamine. Les patients ont été répartis en deux groupes selon le système de surveillance présent dans la salle d'intervention. Pour le groupe ACT Plus, la gestion de l'anticoagulation durant la CEC a été réalisée à l'aide du dispositif ACT Plus (société Medtronic). Pour le groupe HMS Plus, la gestion de l'anticoagulation durant la CEC a été réalisée à l'aide du dispositif HMS Plus (société Medtronic). Les patients ont été suivis jusqu'à leur sortie de la réanimation.

2.2/ Critères de jugement

Le critère de jugement principal évaluait le volume des pertes sanguines recueillies par les drainages thoraciques durant les 24 premières heures post-opératoires ou jusqu'à la sortie de réanimation pour les patients sortant avant la 24ème heure post-opératoire.

Plusieurs critères de jugement secondaire ont été étudiés : le volume de saignement durant les 12 premières heures de réanimation (H+12), le taux de saignement abondant (défini par un

volume dans les drains supérieur à 2 ml/kg sur 1 heure), la durée d'hémostase chirurgicale (durée entre le début de l'injection de la protamine et la fermeture du sternum), le taux de reprise chirurgicale pour hémostase, le taux de transfusion, la dose totale d'héparine en fin de CEC, le ratio protamine/héparine en fin de CEC, la quantité totale de protamine administrée, la mesure de l'activité anti-Xa après la 1^{ère} dose de protamine au bloc opératoire (H+0), à la 6^{ème} heure après la chirurgie (H+6) et le jour suivant l'intervention (J+1), le nombre de bilans de coagulation réalisés en urgence lors d'un saignement (« bilan FAST »), la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, le taux de mortalité.

2.3/ Hémostase, épargne sanguine et transfusion

En accord avec les pratiques du service, l'aspirine pouvait être continuée en périopératoire. Les traitements anticoagulants et les autres anti-agrégants plaquettaires étaient arrêtés avant la chirurgie (sauf chirurgie en urgence). L'induction, l'entretien de l'anesthésie et la composition du priming (avec systématiquement 50mg d'héparine non fractionnée) étaient laissés au libre choix de l'anesthésiste. Un protocole d'épargne sanguine était systématiquement mise en place avec l'utilisation d'un cellsaver et la perfusion d'antifibrinolytiques durant la chirurgie.

La transfusion de produits sanguins labiles était basée sur les recommandations européennes EACTS/EACTA de 2018 (21). Dans notre centre, nous avons transfusé : des culots globulaires (CGR) avec un seuil de 7-8 g/dL (< 9 à 10 g/dL en présence d'une ischémie myocardique), des mélanges de concentrés plaquettaires (MCP) en cas de saignement lorsque les plaquettaires étaient inférieures à 50 000/mm³, des plasmas frais congelés (PFC) en cas de saignement avec un temps de prothrombine (TP) inférieur à 70%. Du fibrinogène était également administré en cas de saignement si la fibrinogénémie était inférieure à 2 g/L.

2.4/ Procédure per-circulation extracorporelle

Dans le groupe ACT Plus, en accord avec les recommandations EACTS/EACTA 2018, un bolus initial compris entre 250 et 300 UI/kg d'héparine non fractionnée (HNF) était administré pour atteindre un ACT supérieur à 400 secondes. Si besoin, des doses complémentaires d'héparine étaient administrées pour maintenir un ACT supérieur à 400 secondes tout au long de la CEC. Ces mesures d'ACT étaient réalisées toutes les 20 à 30 minutes à l'aide du dispositif ACT Plus (Medtronic). A la fin de la CEC, l'héparine était antagonisée par un bolus de protamine selon un ratio héparine/protamine compris entre 0,8 et 1.

Dans le groupe HMS Plus, la dose initiale d'héparine non fractionnée était guidée par le système HMS Plus (Medtronic) après un 1^{er} test de « calcul de dose d'héparine » réalisé avant le début de la chirurgie. Des réinjections d'héparine étaient éventuellement réalisées afin de maintenir un ACT supérieur à 400 secondes également tout le long de la CEC. Enfin, le bolus de protamine final était guidé par le système HMS Plus après réalisation d'un test « dose protamine » réalisé en fin de CEC. Un dernier test était réalisé après le bolus de protamine afin de contrôler la présence éventuelle d'un résidu d'HNF.

Pour les deux groupes, à la fin du bolus de protamine, si le chirurgien ou l'anesthésiste constataient un saignement important, un bilan de coagulation « type FAST » était prélevé afin d'optimiser l'hémostase médicale. Ce bilan permettait d'obtenir les résultats biologiques (numération sanguine, taux de plaquettes, mesure du TP et de l'activité anti Xa et taux de fibrinogène) en moins de 15 minutes. Ainsi, selon le résultat du bilan, il était permis de refaire des bolus de protamine après contrôle biologique par mesure de l'ACT et de l'activité anti-Xa quel que soit le dispositif utilisé.

2.5/ Procédure en réanimation

En réanimation, les seuils transfusionnels étaient les mêmes que ceux utilisés pendant le bloc opératoire. En cas de saignement abondant défini par un volume dans les drains supérieur à

1mL/kg sur 30 minutes ou supérieur à 2ml/kg sur 1 heure, un bilan d'hémostase type FAST était réalisé permettant de guider une éventuelle transfusion et ou une éventuelle réinjection de protamine. Une reprise au bloc opératoire était réalisée en cas de saignement important persistant malgré correction de l'hémostase et/ou en cas de tamponnade.

En plus des prélèvements sanguins pré-opératoires, les patients avaient obligatoirement 3 bilans post-opératoires (H0, H+6 et J+1).

2.6/ Analyse statistique

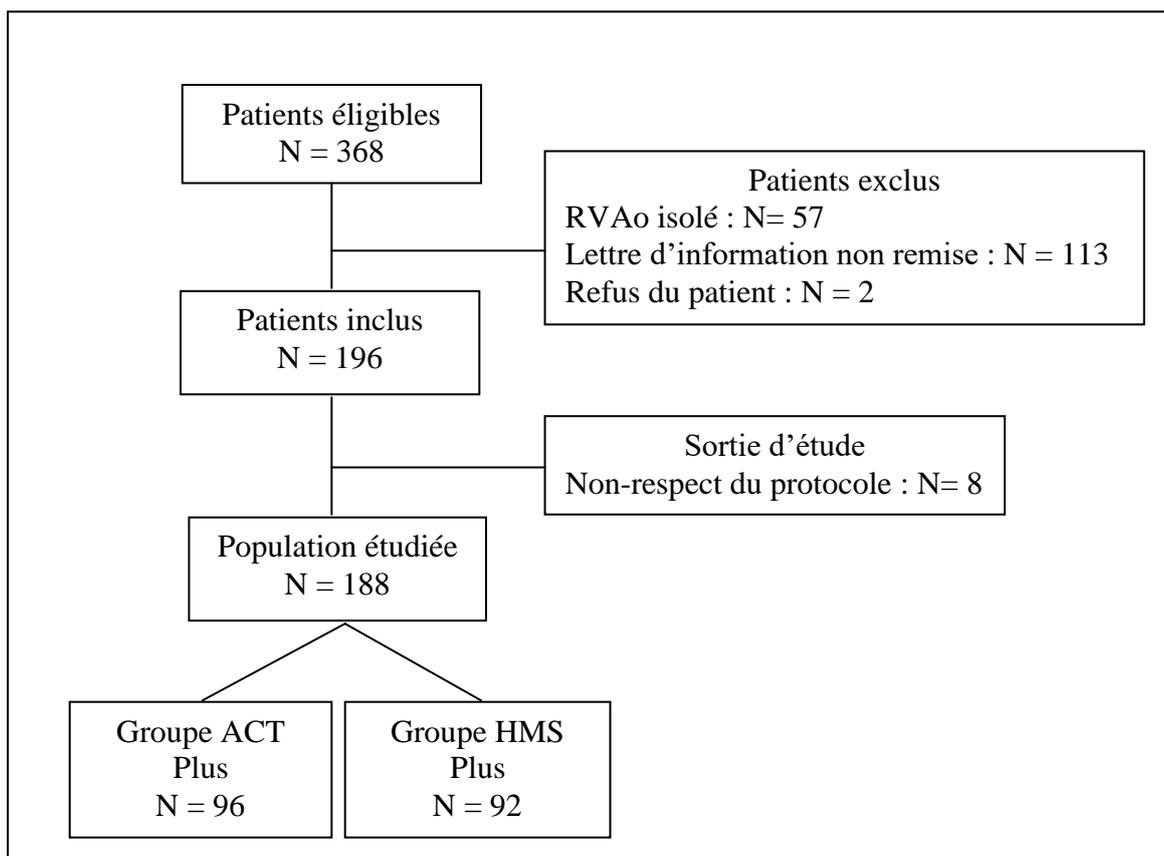
Dans le centre hospitalier de Nantes, en utilisant le système ACT Plus, le saignement moyen recueilli dans les drains thoraciques durant les 24 premières heures de réanimation était de 550mL +/- 380mL (données tirées de l'étude FibCard NCT03075774). En prenant l'hypothèse que le système HMS Plus permette une réduction du saignement post-opératoire de 200mL, avec un risque alpha de 5% et un risque bêta de 10%, le nombre de patients à inclure était de 170. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS version 9.4. Les caractéristiques à l'inclusion sont décrites globalement et par groupes avec les effectifs et pourcentage de chaque modalité pour les variables qualitatives et par la moyenne et l'écart-type pour les variables quantitatives. La comparaison entre les deux groupes a été réalisée à l'aide d'un test du Chi2 pour les variables qualitatives et d'un test T de Student pour les variables quantitatives.

3/ RESULTATS

3.1/ Population

De juillet 2019 à novembre 2019, 196 patients ont été inclus. 8 patients ont été sortis de l'étude pour non-respect du protocole. Sur les 188 patients étudiés, 96 ont été suivis avec le système ACT plus et 92 ont été suivis avec le système HMS plus (Figure 1). L'âge moyen de nos patients était de 67 +/- 11 ans et 80% des patients étaient de sexe masculin (Tableau 1). Les caractéristiques de base des deux groupes étaient comparables. Ils ne présentaient aucune différence concernant les comorbidités et les facteurs de risques de saignement post opératoire. Tous les patients ont reçu un traitement antifibrinolytique et ont bénéficié d'une récupération sanguine par cellsaver au cours de la chirurgie (Tableau 1).

FIGURE 1 – Flowchart



RVAo : remplacement valvulaire aortique

TABLEAU 1 : Caractéristiques de la population étudiée

	Total	ACT Plus	HMS Plus	P-value
	(N = 188)	(N = 96)	(N = 92)	
Age (années)	67 +/- 11	67 +/- 10	66 +/- 12	0.465
Sexe masculin	150 (80)	72 (75)	78 (85)	0.095
IMC (kg/m ²)	26 +/- 4	26 +/- 4	27 +/- 5	0.243
SC (m ²)	2 +/- 2.3	1.9 +/- 0.2	2.2 +/- 3.3	0.100
ASA score \geq 3	183 (97)	94 (98)	89 (97)	0.677
EuroSCORE 2 (%)	2.5 +/- 2.1	2.7 +/- 2.3	2.3 +/- 1.9	0.141
FeVG pré-opératoire (%)	59 +/- 9	60 +/- 9	59 +/- 9	0.790
Dialyse pré-opératoire	3 (1.6)	1 (1.0)	2 (2.2)	0.615
Cirrhose	2 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	0.497
NYHA \geq 3	29 (15)	17 (18)	12 (13)	0.376
Infarctus pré-opératoire	39 (21)	19 (20)	20 (22)	0.742
AOMI	26 (14)	14 (15)	12 (13)	0.760
HTA	109 (58)	53 (55)	56 (61)	0.432
Tabagisme actif	19 (10)	9 (9.0)	10 (11)	0.734
Diabète	40 (21)	21 (22)	19 (21)	0.838
Traitement antithrombotique pré-op	153 (81)	80 (83)	73 (80)	0.483
Traitement antithrombotique per-op *	115 (61)	58 (60)	57 (62)	0.829
Hémoglobine pré-opératoire (g/dL)	13.6 +/- 1.5	13.5 +/- 1.3	13.7 +/- 1.7	0.141
Plaquettes pré-opératoire (10 ⁹ /L)	231 +/- 77	223 +/- 67	240 +/- 86	0.122
TP pré-opératoire (%)	97 +/- 15	97 +/- 16	98 +/- 14	0.930
Fibrinogène pré-opératoire (g/L)	3.4 +/- 0.8	3.4 +/- 0.8	3.5 +/- 0.8	0.789
Type de chirurgie				0.254
Chirurgie de valve isolée	34 (18)	16 (17)	18 (20)	

PAC	88 (47)	44 (46)	44 (48)	
Chirurgie combinée **	51 (27)	31 (32)	20 (22)	
Chirurgie de l'aorte ***	15 (8.0)	5 (5.2)	10 (11)	
Chirurgie réduit	21 (11)	8 (8.3)	13 (14)	0.207
Chirurgie urgente	51 (27)	24 (25)	27 (29)	0.503
Type de priming				0.601
Cristalloïde	3 (1.6)	2 (2.1)	1 (1.1)	
Cristalloïde et colloïde	169 (90)	84 (88)	85 (92)	
Colloïde et plasma	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	
Cristalloïde et sang	8 (4.3)	3 (3.1)	5 (5.4)	
Cristalloïde et plasma	5 (2.7)	4 (4.2)	1 (1.1)	
Sang	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	
Sang et plasma	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	
Volume du priming (mL)	1039 +/- 78	1033 +/- 91	1044 +/- 60	0.053
Exacyl	170 (90)	86 (90)	84 (91)	0.689
Aprotinine	18 (9.6)	10 (10)	8 (8.7)	0.689
Cellsaver	188 (100)	96 (100)	92 (100)	
Durée de la CEC (min)	125 +/- 52	125 +/- 52	126 +/- 52	0.825
Durée clampage aortique (min)	96 +/- 38	98 +/- 42	95 +/- 33	0.961

Résultats exprimés soit par les effectifs (%) soit par la moyenne +/- écart type.

IMC : indice de masse corporelle, SC : surface corporelle, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HTA : hypertension artérielle, TP : temps de prothrombine, PAC : pontage aorto-coronarien, CEC : circulation extracorporelle

* Aspirine (93%), bi-antiagrégation (5%), plavix (2%) – pas de différence entre les deux groupes

** ≥ 2 valves ou valve(s) et pontage aorto-coronarien

*** Bentall, Tirone David

3.2/ Analyse du critère de jugement principal

Le volume moyen des pertes sanguines recueillies par les drainages thoraciques durant les 24 premières heures post-opératoires ou jusqu'à la sortie de réanimation pour les patients sortant avant la 24^{ème} heure post opératoire était de 522 +/- 260mL pour le groupe ACT Plus et de 527 +/- 255mL pour le groupe HMS Plus (P = 0,58). (Tableau 2)

3.3/ Analyse des critères de jugement secondaires

Il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant la durée d'hémostase chirurgicale, le taux de saignement majeur en réanimation, les pertes sanguines durant les 12 premières heures en réanimation, le nombre de bilans FAST réalisés en réanimation, la réinjection de protamine en réanimation, ainsi que la nécessité d'une reprise chirurgicale pour hémostase (tableau 2). De même, la durée de ventilation mécanique, la durée du séjour en réanimation ainsi que le taux de décès ne sont pas différents entre les deux groupes.

Le nombre de patients transfusés au bloc opératoire n'était statistiquement pas plus important dans le groupe ACT Plus que dans le groupe HMS Plus (25% vs 15%, P = 0,09). L'évaluation quantitative des besoins transfusionnels en CGR, PFC et plaquettes chez les patients transfusés au bloc opératoire ne montre aucune différence entre les deux groupes (Tableau 3).

Le ratio final protamine/héparine était plus bas avec le système HMS Plus qu'avec le système ACT Plus (0.94 +/- 0.1 vs. 0.58 +/- 0.1, P < 0,001) (tableau 2) avec une dose finale de protamine plus faible dans le groupe HMS Plus (166 +/- 54mg vs. 276 +/- 73mg, P < 0,001) et cela malgré la réinjection plus fréquente de protamine après le 1^{er} bolus initial (39.1% vs 19.8%, P = 0.004) (Tableau 4).

L'activité anti-Xa mesurée en post-opératoire immédiat (H+0) est plus élevée dans le groupe HMS Plus que dans le groupe ACT Plus (0.42 +/- 0.33 vs. 0.18 +/- 0.09, P < 0,001) (Figure 2). Il n'y a plus de différence d'activité anti-Xa entre les deux groupes à H+6 et J+1.

TABLEAU 2 – Effets du système de gestion de l’anticoagulation durant la CEC - Critères de jugement principal et secondaires

	Total (N = 188)	ACT Plus (N = 96)	HMS Plus (N = 92)	P-value
Critère de jugement principal				
Pertes sanguines durant les 24ères heures en réanimation (mL)	525 +/- 257	522 +/- 260	527 +/- 255	0.581
Critères de jugement secondaire				
Durée d’hémostase chirurgicale (min)*	29 +/- 23	30 +/- 26	28 +/- 19	0.658
Dose totale d’HNF (mg)	299 +/- 67	307 +/- 67	290 +/- 66	0.033
Dose totale de protamine (mg)	223 +/- 85	276 +/- 73	166 +/- 54	< 0,001
Ratio final protamine/héparine	0.77 +/- 0.2	0.94 +/- 0.1	0.58 +/- 0.1	< 0,001
Transfusion au bloc opératoire	38 (21)	24 (25)	14 (15)	0.095
Saignement majeur en réanimation	22 (12)	13 (14)	9 (10)	0.423
Pertes sanguines durant les 12ères heures en réanimation (mL)	333 +/- 186	336 +/- 197	328 +/- 175	0.964
Transfusion en réanimation	17 (9,0)	9 (9.4)	8 (8,7)	0.871
Reprise chirurgicale pour saignement	10 (5,3)	5 (5.2)	5 (5.4)	1.000
Réinjection de protamine en réanimation	24 (13)	10 (10)	14 (15)	0.324
Bilan FAST en réanimation	27 (14)	13 (14)	14 (15)	0.743
Ventilation mécanique (h)	18 +/- 49	14 +/- 43	22 +/- 54	0.148
Durée de séjour en réanimation (jour)	3 +/- 4	3 +/- 4	4 +/- 4	0.312
Mortalité en réanimation	3 (1.6)	1 (1.0)	2 (2.2)	0.615

Résultats exprimés soit par les effectifs (%) soit par la moyenne +/- écart type.

* Temps entre le 1^{er} bolus de protamine et la fermeture du thorax.

TABLEAU 3 – Comparaison des besoins quantitatifs transfusionnels entre les deux groupes.

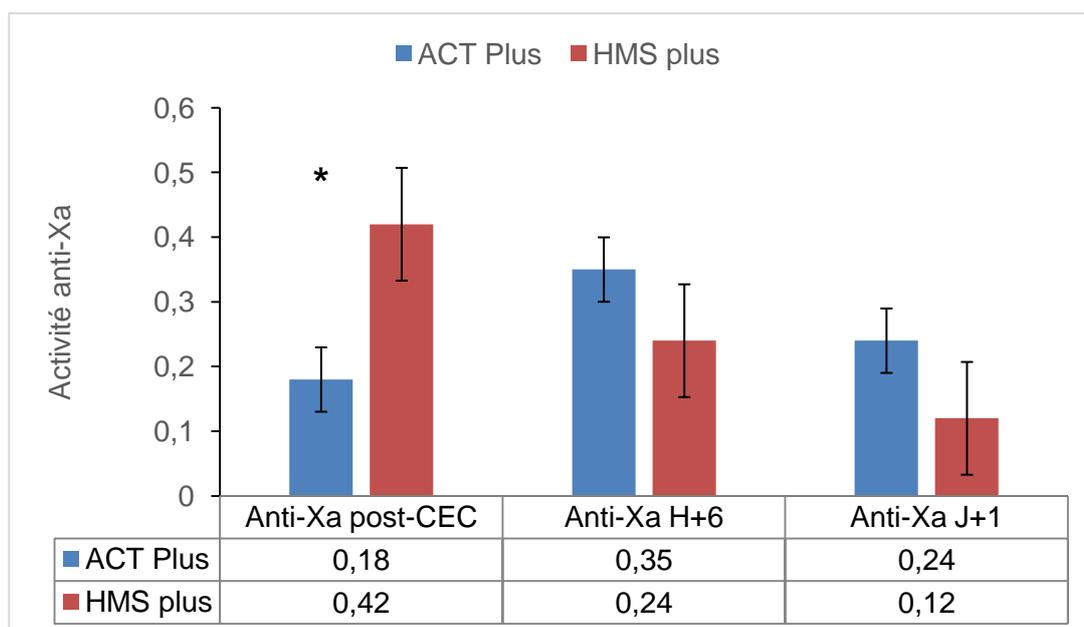
Bloc opératoire	ACT Plus (N = 24)	HMS Plus (N = 14)	P-value
CGR (unités)	2.6 +/- 3.1	2.4 +/- 2.2	0.847
Plasma (unités)	6.9 +/- 8.0	5.1 +/- 2.5	0.748
Plaquettes (unités)	1.5 +/- 1.3	2.0 +/- 1.3	0.563

Réanimation	ACT Plus (N = 9)	HMS Plus (N = 8)	P-value
CGR (unités)	2.1 +/- 1.0	2.3 +/- 1.3	0.952
Plasma (unités)	2.7 +/- 0.6	4.0 +/- 2.7	0.823
Plaquettes (unités)	1.0 +/- 0.0	1.0 +/- 0.0	1.00

Résultats exprimés par la moyenne +/- écart type.

CGR : concentré de globules rouges

FIGURE 2 – Comparaison de l'activité anti-Xa entre les deux systèmes de gestion de l'anticoagulation durant la CEC (HMS Plus vs. ACT Plus).



Résultats exprimés par la moyenne +/- écart type.

TABLEAU 4 – Comparaison de la gestion de l’héparine et de la protamine entre les deux groupes, au bloc opératoire.

	Total (N = 188)	ACT Plus (N = 96)	HMS Plus (N = 92)	P-value
ACT de base	146 +/- 17	147 +/- 18	145 +/- 16	0.841
Bolus initial d’HNF (mg)	209 +/- 54	226 +/- 51	191 +/- 51	< 0.001
Bolus initial d’HNF (mg/kg)	2.7 +/- 0.5	3.0 +/- 0.3	2.4 +/- 0.6	< 0.001
ACT post bolus initial d’HNF	512 +/- 118	534 +/- 121	489 +/- 111	0.001
Réinjection d’HNF *	112 (60)	50 (52)	62 (67)	0.033
Dose totale d’HNF réinjectée (mg)	42 +/- 51	35 +/- 48	49 +/- 53	0.021
Dose totale d’HNF (mg)	299 +/- 678	307 +/- 67	290 +/- 66	0.033
Bolus initial de protamine (mg)	215 +/- 80	274 +/- 58	153 +/- 45	< 0.001
ACT post bolus initial de protamine	133 +/- 22	128 +/- 14	138 +/- 26	0.003
Réinjection de protamine **	55 (29)	19 (20)	36 (39)	0.004
Dose totale de protamine (mg)	223 +/- 85	276 +/- 74	167 +/- 54	< 0.001
Ratio final protamine/héparine	0.77 +/- 0.2	0.94 +/- 0.1	0.58 +/- 0.1	< 0.001

Résultats exprimés soit par les effectifs (%) soit par la moyenne +/- écart type.

* Nécessité d’une ou de plusieurs réinjection(s) d’HNF durant la CEC pour maintenir un ACT > 400 secondes.

** Nécessité d’une réinjection de protamine après le bolus initial devant la persistance d’un saignement constaté par le chirurgien/anesthésiste, ou guidé par le système HMS ou le bilan FAST.

4/ DISCUSSION

4.1/ Effet du système HMS Plus sur les pertes sanguines post-opératoires

Dans notre étude, la gestion individualisée de l'héparine et de la protamine guidée par le système HMS Plus ne permet pas de réduire le volume moyen des pertes sanguines recueillies par les drainages thoraciques durant les 24 premières heures post-opératoires. L'étude du système HMS Plus en chirurgie cardiaque a déjà fait l'objet de plusieurs études aux résultats non univoques. Chaque étude présente une ou plusieurs limites qui peuvent expliquer cette variabilité : le caractère rétrospectif (31, 39), le faible effectif étudié (31, 40, 41), une stratégie d'épargne sanguine absente ou incomplète (31, 35, 36).

Dans une étude randomisée publiée en 1995 (35), les auteurs ne retrouvaient pas de différence sur le saignement pendant les 24 premières heures post-opératoires entre les deux groupes (839mL pour le groupe HMS et 924mL pour le groupe standard). Cependant, la stratégie d'épargne sanguine utilisée (par exemple, les patients traités par un agent antifibrinolytique étaient exclus) et le maintien d'une hypothermie à 28°C durant la cardioplégie ne sont pas en accord avec les pratiques et recommandations actuelles. Ces 2 éléments peuvent influencer fortement les pertes sanguines post-opératoires.

La méta-analyse réalisée par l'équipe de Wang en 2013 (33) soulignait une diminution du saignement post-opératoire dans le groupe HMS. Cependant, les quatre études de cette méta-analyse, prises séparément, ne trouvaient pas de différence entre les deux groupes. Enfin, l'hétérogénéité des protocoles de gestion de l'héparine et de la protamine, les durées variables de recueil du saignement post-opératoire nuancent la pertinence des résultats de cette méta-analyse.

En 2012, l'équipe de Nui rapportait une diminution du saignement post-opératoire dans le groupe HMS (31). En réalité, leur critère de jugement était différent du nôtre. En effet, dans cette étude de faible effectif (44 patients), les auteurs comparaient les pertes sanguines péri-opératoires, c'est-à-dire les pertes sanguines per et post-opératoires. Ils retrouvaient alors une diminution des

perles sanguines péri-opératoires dans le groupe HMS mais ne détaillaient pas le volume des perles sanguines post-opératoires.

4.2/ Ratio protamine/héparine

Le système HMS Plus permet une nette diminution du ratio protamine/héparine en diminuant la dose totale de protamine administrée (réinjections de protamine au bloc opératoire comprises). Ce résultat est cohérent avec les études antérieures (31, 35).

Cette réduction du ratio protamine/héparine est accompagnée d'une antagonisation incomplète de l'héparine (activité anti-Xa post-opératoire immédiate à 0,42) dans le groupe HMS. De plus, les réinjections de protamine au bloc opératoire, qu'elles soient guidées par le résultat de l'activité anti-Xa ou par le système HMS Plus ou par la présence d'un saignement clinique, étaient plus fréquentes dans le groupe HMS Plus. Cette antagonisation partielle, après correction, n'avait pas de conséquences pour le futur du patient en réanimation : les perles sanguines post-opératoires, les besoins transfusionnels, les réinjections de protamine, les activités anti-Xa à H+6 et J+1 n'étaient pas différentes entre les groupes.

Les recommandations actuelles préconisent un ratio protamine/héparine entre 0,8 et 1. Dans cette étude, un ratio protamine/héparine à 0,6 semble suffisant, sûr et pourrait tendre à une diminution des besoins transfusionnels au bloc opératoire.

4.3/ Besoins transfusionnels

Dans notre étude, à la différence de plusieurs autres (33, 35), le taux de transfusion des produits sanguins labiles administrés n'est pas différent entre les deux groupes. Cependant, il y a une tendance à la diminution de la transfusion dans le groupe HMS Plus malgré des chirurgies similaires, des durées de chirurgies comparables et des perles sanguines post-opératoires identiques entre les deux groupes. Cette tendance peut être expliquée par la diminution du ratio protamine/héparine (par réduction de la quantité de protamine administrée) dans le groupe HMS

Plus. En effet, une récente étude rétrospective de 803 patients a montré une corrélation entre le ratio protamine/héparine et le risque de transfusion : un ratio protamine/héparine plus bas ($< 0,6$) était associé à un risque plus faible de transfusion de culots globulaires par comparaison avec des ratios plus élevés ($0,6$ à 1 et > 1) (34).

4.4/ Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. Il ne s'agit pas d'une étude randomisée. Cependant, l'attribution aléatoire du dispositif selon la salle d'opération a permis une pseudo-randomisation des patients avec deux groupes parfaitement comparables.

Le caractère monocentrique diminue la validité externe de nos résultats. Cependant, l'inclusion d'un large panel de procédures avec des chirurgies à bas risque hémorragique (PAC ou valve isolée) et des chirurgies considérées à plus haut risque hémorragique (chirurgies combinées, chirurgie de l'aorte) permettent une évaluation globale du système HMS Plus.

Il s'agit d'une étude ouverte. Cependant l'évaluation du critère de jugement principal (volume des pertes sanguines dans les drains) a été réalisée grâce aux relevés des pertes sanguines effectués par les infirmières de réanimation. Notre critère de jugement était donc facilement reproductible, fiable et ne pouvait pas être laissé à l'appréciation de l'investigateur.

Pour notre étude, le volume des pertes sanguines en per-opératoire n'a pas été recueilli. En effet, le volume des pertes sanguines per-opératoire est difficilement évaluable (pesage des compresses, pertes non quantifiables, utilisation du Cellsaver) et n'est pas mesuré dans notre pratique quotidienne.

CONCLUSION

Dans cette étude, la gestion individualisée grâce au système HMS Plus permet de diminuer le ratio protamine/héparine mais ne permet pas de diminuer le volume des pertes sanguines post-opératoires par comparaison avec une approche standardisée guidée par le système ACT Plus. L'impact du dispositif HMS Plus sur les besoins transfusionnels reste à démontrer.

REFERENCES

1. Hall TS, Brevetti GR, Skoultchi AJ, Sines JC, Gregory P, Spotnitz AJ. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;7(6):352-7.
2. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion.* 2004;44(10):1453-62.
3. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(2):527-34; discussion 34.
4. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, Grover FL, Gammie JS, Ferguson TB, et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(6):583-90.
5. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(5):1037-46.
6. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, et al. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *Ann Thorac Surg.* 2011;91(6):1780-90.
7. Ranucci M, Bozzetti G, Ditta A, Cotza M, Carboni G, Ballotta A. Surgical reexploration after cardiac operations: why a worse outcome? *Ann Thorac Surg.* 2008;86(5):1557-62.
8. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med.* 2004;30(10):1873-81.
9. Estes JW. Clinical pharmacokinetics of heparin. *Clin Pharmacokinet.* 1980;5(3):204-20.
10. Jia Z, Tian G, Ren Y, Sun Z, Lu W, Hou X. Pharmacokinetic model of unfractionated heparin during and after cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *J Transl Med.* 2015;13:45.

11. Barstad RM, Stephens RW, Hamers MJ, Sakariassen KS. Protamine sulphate inhibits platelet membrane glycoprotein Ib-von Willebrand factor activity. *Thromb Haemost.* 2000;83(2):334-7.
12. Chu AJ, Wang ZG, Raicu M, Beydoun S, Ramos N. Protamine inhibits tissue factor-initiated extrinsic coagulation. *Br J Haematol.* 2001;115(2):392-9.
13. Cobel-Geard RJ, Hassouna HI. Interaction of protamine sulfate with thrombin. *Am J Hematol.* 1983;14(3):227-33.
14. Khan NU, Wayne CK, Barker J, Strang T. The effects of protamine overdose on coagulation parameters as measured by the thrombelastograph. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(7):624-7.
15. Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F, Ramsay JG, Levy JH. Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1998;87(4):781-5.
16. Ni Ainle F, Preston RJ, Jenkins PV, Nel HJ, Johnson JA, Smith OP, et al. Protamine sulfate down-regulates thrombin generation by inhibiting factor V activation. *Blood.* 2009;114(8):1658-65.
17. Holland CL, Singh AK, McMaster PR, Fang W. Adverse reactions to protamine sulfate following cardiac surgery. *Clin Cardiol.* 1984;7(3):157-62.
18. Sokolowska E, Kalaska B, Miklosz J, Mogielnicki A. The toxicology of heparin reversal with protamine: past, present and future. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(8):897-909.
19. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2018;120(5):914-27.
20. Arén C. Review article : Heparin and protamine during cardiac surgery. 1989;4(3):171-81.
21. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):79-111.

22. Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F, de Vries JW, de Jong JR, Romijn JW, et al. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery. A randomised clinical trial. *Thromb Haemost.* 2016;116(2):251-61.
23. Kjellberg G, Sartipy U, van der Linden J, Nissborg E, Lindvall G. An Adjusted Calculation Model Allows for Reduced Protamine Doses without Increasing Blood Loss in Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(6):487-93.
24. Davidsson FO, Johagen D, Appelblad M, Svenmarker S. Reversal of heparin after cardiac surgery: protamine titration using a statistical model. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(3):710-4.
25. Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, Goodnough LT, Santoro SA, Spitznagel E, et al. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(6):1076-82.
26. Hashimoto K, Sasaki T, Hachiya T, Takakura H, Onoguchi K, Nagahori R, et al. Real time measurement of heparin concentration during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1999;40(5):645-51.
27. Raymond PD, Ray MJ, Callen SN, Marsh NA. Heparin monitoring during cardiac surgery. Part 2: Calculating the overestimation of heparin by the activated clotting time. *Perfusion.* 2003;18(5):277-81.
28. Martindale SJ, Shayevitz JR, D'Errico C. The activated coagulation time: suitability for monitoring heparin effect and neutralization during pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10(4):458-63.
29. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging techniques. *Anesthesiology.* 1999;91(4):1122-51.

30. Raymond PD, Ray MJ, Callen SN, Marsh NA. Heparin monitoring during cardiac surgery. Part 1: Validation of whole-blood heparin concentration and activated clotting time. *Perfusion*. 2003;18(5):269-76.
31. Noui N, Zogheib E, Walczak K, Werbrouck A, Amar AB, Dupont H, et al. Anticoagulation monitoring during extracorporeal circulation with the Hepcon/HMS device. *Perfusion*. 2012;27(3):214-20.
32. Slight RD, Buell R, Nzewi OC, McClelland DB, Mankad PS. A comparison of activated coagulation time-based techniques for anticoagulation during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(1):47-52.
33. Wang J, Ma HP, Zheng H. Blood loss after cardiopulmonary bypass, standard vs titrated protamine: a meta-analysis. *Neth J Med*. 2013;71(3):123-7.
34. Kunz SA, Miles LF, Ianno DJ, Mirowska-Allen KL, Matalanis G, Bellomo R, et al. The effect of protamine dosing variation on bleeding and transfusion after heparinisation for cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2018;33(6):445-52.
35. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW, Jr., Alsoufiev A, Kater K, Goodnough LT, et al. The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(1):46-54.
36. Koster A, Fischer T, Praus M, Haberzettl H, Kuebler WM, Hetzer R, et al. Hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass: impact of heparin management. *Anesthesiology*. 2002;97(4):837-41.
37. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris V, Greilich PE, Fitzgerald D, Roman P, et al. STS/SCA/AmSECT Clinical Practice Guidelines: Anticoagulation during Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2018;50(1):5-18.
38. Toulouse E, Masseguin C, Lafont B, McGurk G, Harbonn A, J AR, et al. French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(6):607-14.

39. Newsome J, Stipanovich K, Flaherty S. Comparison of heparin administration using the Rapidpoint Coag and Hepcon HMS. *J Extra Corpor Technol.* 2004;36(2):139-44.
40. Keeler JF, Shah MV, Hansbro SD. Protamine--the need to determine the dose. Comparison of a simple protamine titration method with an empirical dose regimen for reversal of heparinisation following cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 1991;46(11):925-8.
41. Ohata T, Sawa Y, Ohtake S, Nishimura M, Chan CJ, Suzuki K, et al. Clinical role of blood heparin level monitoring during open heart surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47(12):600-6.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Professeur Bertrand ROZEC

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Arthur BAILLY

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)



Professeur Pascale JOLLJET

NOM : GAILLARD

PRENOM : Côme

Titre de Thèse : EVALUER L'IMPACT DU SYSTEME HMS PLUS SUR LE SAIGNEMENT POST-OPERATOIRE EN CHIRURGIE CARDIAQUE PAR COMPARAISON AVEC L'ACT PLUS

RESUME

Introduction

Le système HMS Plus permet une gestion individualisée de l'héparine et de la protamine durant la circulation extracorporelle mais son impact clinique sur le saignement post-opératoire reste incertain.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, ouverte et monocentrique. 188 patients opérés d'une chirurgie nécessitant la mise place d'une circulation extracorporelle ont été inclus de Juillet à Novembre 2019. Les patients ont été répartis en deux groupes : le groupe ACT Plus (approche standardisée, surveillance par le système ACT Plus) et le groupe HMS plus (approche personnalisée guidée par le système HMS Plus). Le critère de jugement principal était le volume des pertes sanguines recueillies par les drainages thoraciques durant les 24 premières heures post-opératoires. Les principaux critères de jugement secondaires évaluaient les besoins transfusionnels et le ratio final protamine/héparine.

Résultats

Les caractéristiques de base des deux groupes ne présentaient pas de différences. Tous les patients ont reçu un traitement anti-fibrinolytique et ont bénéficié d'une récupération sanguine par cell saver au cours de la chirurgie. Le volume de saignement moyen sur les premières 24 heures dans le groupe ACT Plus était de 522 +/- 260 mL vs. 527 +/- 255 mL pour le groupe HMS Plus (P = 0,58). Le ratio final protamine/héparine moyen dans le groupe ACT Plus était de 0,94 +/- 0,1 vs. 0,58 +/- 0,1 dans le groupe HMS Plus (P < 0,001). Le taux de transfusion au bloc opératoire dans le groupe ACT Plus était de 25% vs. 14% dans le groupe HMS Plus (P = 0,09).

Conclusion

Le dispositif HMS Plus permet de diminuer le ratio protamine/héparine mais ne permet pas une diminution du saignement durant les 24 premières heures post-opératoires par comparaison avec le système ACT Plus. Son intérêt pour une éventuelle diminution du taux de transfusion reste à démontrer.

MOTS-CLES

Chirurgie cardiaque – Circulation extracorporelle – Saignement post-opératoire

Transfusion sanguine - Héparine - Protamine