



HAL
open science

Pronostic lié à la survenue d'une thrombopénie induite à l'héparine sous ECMO veino-artérielle en réanimation

Paul Henri Grisot

► **To cite this version:**

Paul Henri Grisot. Pronostic lié à la survenue d'une thrombopénie induite à l'héparine sous ECMO veino-artérielle en réanimation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01931861

HAL Id: hal-01931861

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931861v1>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
médecine spécialisée
par

Paul Henri GRISOT

Le 1 juin 2018 à Nancy

**PRONOSTIC LIE À LA SURVENUE D'UNE
THROMBOPENIE INDUITE A L'HEPARINE SOUS ECMO
VEINO-ARTERIELLE EN REANIMATION**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Bruno LEVY
Mme. Le Professeur Marie-Reine LOSSER
M. le Docteur Antoine KIMMOUN
M. le Docteur Matthieu MATTEI

Président de thèse
Juge
Juge et directeur de thèse
Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

Doyen de



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine
:
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -
Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François
KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude
PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel
RENARD

Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard
VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE^[SEP] Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Bruno LEVY
Professeur en Réanimation Médicale

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

J'espère m'être montré digne de la confiance que vous m'avez accordée en me confiant ce travail de thèse.

Vos sens clinique et pédagogique suscitent l'admiration.

Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect à votre égard.

A MON MAITRE ET JUGE

Madame la Professeure Marie-Reine LOSSER
Professeure en Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Périopératoire

Je vous suis reconnaissant de me faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de ce travail.

Je vous remercie pour l'enseignement que vous m'avez dispensé durant ces six mois passés dans votre service.

J'espère m'être montré digne de ce travail.

Je souhaite que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

À MON MAITRE, JUGE ET DIRECTEUR

Docteur Antoine KIMMOUN
Maître de Conférence des Universités
Docteur en Réanimation médicale

Je te suis extrêmement reconnaissant de l'investissement que tu as apporté à ce projet et de la manière que tu as eu de me pousser dans les moments où j'avais besoin de tes conseils.

Ton sens de l'excellence et du perfectionnisme m'a permis après seulement quelques versions, quelques allers-retours en Réanimation Médicale et quelques mois de travail de finaliser ce travail auquel tu as majoritairement participé.

J'espère m'être montré digne de ce travail, même si je ne me suis pas montré attentif dans l'immédiat à l'ensemble de tes remarques.

Sois assuré de mon plus grand respect et de ma reconnaissance.

En espérant que l'on pourra continuer à correspondre et que je puisse continuer à bénéficier des avancées que tu apporteras à la prise en charge des patients de Réanimation à l'avenir.

Un immense Merci.

À MON MAITRE ET JUGE

Docteur Matthieu MATTEI

Docteur en en Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Périopératoire

Je te remercie pour l'honneur que tu me fais en acceptant de juger la pertinence et la qualité de ce travail pour une pathologie où ton service y est le plus confronté !

Je suis fier d'avoir pu évoluer au sein du clan Mattei dans la Réanimation où vous travaillez conjointement et où vous apportez tous deux beaucoup d'investissement et de temps.

J'espère que ce travail sera le signe de mon plus grand respect ainsi que de ma considération et qu'il puisse témoigner de l'intérêt que m'a apporté ce stage passé dans votre service, malgré le temps passé à la préparation de ma thèse et de mon mémoire.

À ma Famille

À mon papa, qui aurait été très fier d'assister à la présentation de mon travail... à entendre une nouvelle fois un Grisot réciter ce serment auquel on croit tous... encore un Grisot qui accrochera bientôt sa plaque, mais sans le C cette fois et sur une spécialité bien différente, mais qui se concilie déjà plus avec Céline... Tu restes la première personne qui m'a montré que la médecine n'était pas qu'un métier, mais une deuxième famille pour laquelle on vit et l'on s'affecte des gens, des amis, que l'on accompagne dans leur combat dans leur maladie, ou dans les préoccupations qu'ils nous confient. J'espère que l'on me fera remarquer un jour que je serai un docteur dévoué et gentil avec ses patients, tant dans la prise en charge, que dans l'empathie affective, je saurai alors qui m'a guidé dans ses traces...

J'espère un jour accompagner les miens dans les mêmes pas, et même si ça signifie les emmener le samedi matin faire la visite à l'archet je les récompenserai de socca comme tu le faisais, car c'était bien l'une des finalités qui nous poussait à t'accompagner, même si on avait une pincée de fierté quand on croisait tes amis, tes confrères, tes patients nous tarir d'éloge à ton égard quand on les croisait.

Je sais que tu nous veilles de là-haut et j'espère te rendre fier du parcours que l'on suit tous en suivant vos principes, en donnant et transmettant aux autres ce que tu nous as patiemment enseigné.

Je t'aime et je suis fier au quotidien de t'avoir comme guide.

À ma petite maman, qui a fait le choix de ne pas se consacrer entièrement à la radiologie hospitalière mais avant tout à sa famille, et qui a eu la difficulté de nous voir prendre tous des chemins différents loin de la maison, on a su quand même rester tous présent et garder cette complicité qui lie notre famille. Je sais que tu seras l'une des seules à pleurer aujourd'hui car tu nous connais mieux que personne et que tu sais les épreuves et les efforts que l'on a, ou que l'on va continuer à traverser, même si on continu tous à avancer en faisant ce que l'on souhaite et avec les personnes que l'on aime. Je ne te remercierai pas pour ton sens de la gastronomie, car je pense qu'un jour on sera obligé de mettre le feu à ce placard de recettes ou du moins à l'ouvrir pour l'aérer, mais plus te remercier pour nous avoir appris l'importance d'une famille et de nous avoir aidés à tisser ses liens qui aujourd'hui constituent le propre de nos principes et que tu continu à entretenir, même si pour l'instant tu restes la plus mobile pour venir nous voir dans nos quotidiens !

À ma Céline, la grande sœur par excellence, mais surtout la confidente, la complice, et celle qui me prodiguais ou me prodigue encore ses conseils, j'aime toujours passer du temps avec toi (ou au téléphone car le Nancy-Toulouse n'est pas la plus facile des conformations en terme de voyage !) car je sais que je peux trouver à la fois une personne forte, décisive et pleine de conseils, ou encore une personne qui dormait il n'y a pas si longtemps sur le ventre de son papa et qui est d'une sensibilité et d'une dépendance touchante. Tu nous as précédé, pour Laurent et moi dans tous ces étapes de la vie, qui ont été plus facile pour nous puisqu'on a juste eu à essayer de marcher dans tes pas (un peu

moins dans ceux du piano, de la danse et de la faluche !). Tu as un peu d'avance puisque tu es maintenant la mère de deux magnifiques enfants qui ont le bonheur de vous avoir comme parents. Continuez à avancer avec Julien et à nous rendre fier de vous.

À mon Loulou, qui malgré le fait que l'on soit jumeau et qu'on se ressemble peu, on partage tout de même l'amour de notre famille, de la raclette, du ski et de la montagne. Je suis sûr que ton mariage avec Marguerite m'amènera à devenir de nouveau tonton! Et on s'en réjouit tous déjà, tu pourras les monter avec tous ses futurs cousins, cousines au ski pour leur montrer comment skier de l'ouverture jusqu'à la fermeture avec des réveil à 5h30... tant que ça passe par l'étape Picsou Magazine dans la voiture et la pause Blanchon le midi ça me va car les valeurs de bases seront respectés !

À Julien, on prend toujours plaisir à te voir car tu symbolise tellement ces valeurs Toulousaines qu'on prévoit toujours de passer un bon moment en ta compagnie, avec la saucisse et le foie gras au rendez-vous évidemment. Je te remercie pour le bonheur que vous nous avez donné avec Céline tant par l'arrivée de Clément, que de Faustine (que nous ne connaissons pas encore !!), que les projets que vous murissez sous le soleil Espagnol où l'on espère bien vous y trouver heureux.

À Marguerite, je te suis reconnaissante d'avoir apporté à loulou ce qui lui manquait pour qu'il continue à se construire au quotidien. Je regrette juste de n'avoir pas appris à te connaître dans votre quotidien avant que je ne quitte Nice. Ta gentillesse et ton sens de la famille feront de vous des parents merveilleux (tant qu'il y aura dans votre futur des choux à chaque fois qu'on se verra ça me va !).

À mes grands-parents, qui ont su tisser ses liens indissociables avec l'ensemble du cousinage. Nos vacances dans l'Ubaye ou dans les contrées Nîmoises resteront parmi les plus belles de mon enfance, car vécu sous le regard de deux êtres aimants et prévenants. J'espère venir vous voir encore fréquemment, avec un saut dans les halles nîmoises pour faire le plein d'olives, de brandade, de saucisson brioché et de chantilly :)

À ma mamy des oiseaux, tu auras vécu une vie incroyable où j'aurai aimé rattacher cette journée, je sais que tu nous veilles de là-haut avec papa, nous regardant vivre avec tes principes. Tu nous as témoigné de la plus belle des attentions tout au long de notre enfance, ainsi que de croque-monsieur, et je ne t'en remercierai jamais assez.

À Henri qui accepte de continuer à être mon parrain malgré que j'ai rejoint le côté « obscur » ! Je pense que tu ne te fais pas trop de soucis pour mes futures cohabitations avec « nos amis les chirurgiens ». J'espère que vous profiterez bientôt d'un repos mérité avec Michou.

À Isabelle qui m'a toujours ouvert sa porte, alors que je débarquais souvent à l'improviste dans ton cabinet, et offert de si beaux souvenirs à Saint-Paul-de-Vence. Je suis extrêmement heureux que vous soyez venu ce jour avec Pierre pour y découvrir notre quotidien et m'y apporter votre soutien (on ne me change pas je reste un anxieux timide de toujours !).

À mon Cookie (je rêve il a mis une dédicace à son chien), tu restes un élément de notre famille qui nous a aidé à garder une présence sur le rythme de nos gardes, et nous sommes heureux que tu ai appris (malgré beaucoup de retard) la continence à la maison...

À Melissa, mon alter ego féminin, ta gourmandise et ta paresse me renvoie mes propres qualités à la figure ;) J'ai déjà prévenu les services sanitaires de notre future cohabitation :) J'espère que tu trouveras toi aussi ton épanouissement dans cette région, mais bon le pâté lorrain et les macarons sauront venir à bout de toi !

À Mireille et Pierre-Marie, d'avoir aidé Laetitia à devenir la femme qu'elle est aujourd'hui, et de m'avoir accepté durant ses 6 mois d'insertion parisienne dans votre famille aux côtés de Laetitia. Merci également de nous avoir initié aux bains Suisses et au maître de la raclette !!

À mes amis et mes proches

À Stas, mon compagnon de Médecine de toujours, notre amitié est née des découvertes des soirées médecines sur la Côte d'Azur où tu dansais comme « un Duchenne », et elle ne tend qu'à se conforter avec les années et tous ses voyages et moments passé ensemble. Je sais que tu es sur la liste des prétendants au poste de parrain mais tu as déjà une confiance aveugle de notre part ! Je sais que Stéphanie t'apportera tout le bonheur que tu souhaites et que vous méritez tous deux... (avec le jacuzzi dans la neige ça parachèvera le tout !).

À Maxence et Benoit mes 2 plus vieux amis de toujours, on s'apporte tous quelque chose qui fait qu'à la fin on arrive à faire d'une soirée un bon moment. Notre complicité est née sur les bancs du collège et je sais qu'on se réserve encore de bons moments ensemble, à quand le trip des 30 ans? Je sais déjà qu'on y fera de magnifiques photos et qu'on aura les billets au meilleur prix ;)

À Fayçal, que l'on a toujours autant de plaisir à côtoyer en Lorraine que dans la vie Parisienne même si le côté râleur est toujours plus excusé à Paris qu'à Nancy ! Tu as probablement le plus marqué notre internat ici, comme j'ai le plus marqué au début ta ré-alimentation, au moins je sais que ma « cuisine » est appréciée à sa juste valeur ;), notre porte te sera toujours ouverte et tu peux venir accompagner dans un an !

À Paul, notre franc-tireur ardennais, j'espère que tu viendras te mesurer aux chasseurs corses le jour de notre mariage (atelier en cours de préparation). Je vous souhaite le meilleur pour vos années à venir avec Fanny et vous souhaite tout le bonheur que vous méritez !

À Chrystelle ma sous-colleuse avec qui on a partagé tous 3 beaucoup de rires et de pause dessert, mais tout effort méritait son réconfort ! On aime profiter du bonheur que vous dégagent Pierre, Agathe et toi, bientôt agrémenter du soleil azuréen ? Peu importe vous serez heureux n'importe où c'est votre raison d'être ;)

À Marco qui a essayé difficilement de m'initier au volley (ou à ses joueuses ?), mais plus facilement au ping-pong. Tu restes un de mes amis où la connexion est la plus forte tant par ton écoute que ton empathie ; tant que professionnel et personnel reste dissocié ça me va ! ;)

À Julien, mon indéfectible binôme des burgers 3 étages du vieux-Nice, les soirées monégasques au Karement ça date... mais elles restent les meilleures... tu respirez toujours la joie de vivre et c'est ce que j'apprécie le plus chez toi !

À Maxime, mon compagnon de lycée, avec toi j'ai fait mes plus belles randonnées et sessions cross sur le Mont Boron. J'espère que la vie continuera à nous faire profiter tous deux de belles expériences.

À Solène, la personne la plus sensible que je connaisse (j'ai toujours des mouchoirs sur moi maintenant :)) mais aussi une de mes plus fidèles amies, je suis sincèrement heureux que tu aies trouvé ton épanouissement avec Hadrien à Bordeaux et on espère vous y retrouver vite... dans les vignobles ;) !

À Marion, qui nous a toujours régalez d'après-midi pour fêter l'arrivée de l'été, tu as pris parti à l'avenir d'aider les plus fragiles et ça te correspond très bien! Je te souhaite de continuer à profiter de la vie sous ce soleil azuréen, et merci d'être venu me soutenir avec Solène aujourd'hui !

À Manuel & Néfissa, vous faites partie des bonnes choses qu'on a découvertes ici, j'apprécie toujours quand Manu essaye de me transmettre sa motivation à aller faire du sport, bien que je lui transmette plus la mienne quand on se retrouve! Vous nous avez déjà accompagné en Corse à 2 reprises et on espère vous y revoir encore ou bien vous croiser au Portugal depuis que vous nous vendez la vie là-bas ;)

À Lucie & Aymeric, difficile de vous dissocier parce qu'on vous apprécie d'autant plus quand vous êtes ensemble, même si je tiens à remercier Lucie pour tous les moments passés à mes côtés en stage, c'est bien de trouver quelqu'un sur la même longueur d'onde, mais à force les blagues en épuise plus d'un (et on se rend compte que notre humour est épuisant et lourd ! ;)). Beaucoup de bons moments à venir encore avec vous je n'en doute pas.

À Claire ma co-interne, indissociable de mes stages avec Lucie, nos rigolades ont bien désamorcé l'appréhension de la Lorraine. Tu n'y vas pas de main morte pour affronter les situations et c'est ce que j'apprécie chez toi, même face à ce fameux obstacle mou! Les pas que tu traces avec Romain, compte pour beaucoup dans notre élan d'avancer nous aussi. Je suis ravi que Gabriel ait découvert le mascarpone chez nous même si je décèle là une future addiction ;)

À Guillaume, qui a été mon premier guide dans la ville de Nancy, plus récemment dans les autres villes de Lorraine ! J'ai découvert chez toi ton amour des bonnes choses, du vin, et du sport par notre muddy run, j'espère que l'on continuera à profiter de belles choses ensemble... tant que la cave à vin reste remplie c'est l'essentiel !

À Lucile, Fabien, Samuel, Laurent, Julien, Lucie-Marie, Maud, Maëlle, Alexandre, Matthieu, Sylvain, Gauthier, Thomas, Virginie, Benjamin, et les autres, tous ces co-internes avec qui j'ai partagé de bons moments et des souvenirs qui me rendent heureux et nostalgique à l'écriture de ces lignes, mais bon il faut bien avancer !

À Romain, Camille, Rémi, Chloé, Mathilde, Charlotte, Marie Lise, on avait tous une tête au cours de nos premières soirées Nancéennes... heureusement que vous avez été là pour effacer la morosité qu'on traversait tous et d'en faire de bons moments qu'on a partagé ensemble!

À l'ensemble des camarades de ma promotion Pascal, Guillaume, Mokhtar, Thibaut, Boris, Chloé, Océane, Pierre-Edouard, François-Xavier, qui m'ont pour la plupart accompagné dans mes stages et qui m'ont pour beaucoup facilité l'introduction dans cette région.

À Manu et Simon qui restent les 2 grands frères de tout interne qu'ils ont croisé sur leur chemin et qui ont donné à beaucoup l'envie de poursuivre cette vocation vers la Réanimation et cette empathie à travailler au sein d'une équipe.

À l'ensemble des personnels médicaux et paramédicaux, que je ne cite pas tellement ils sont nombreux, mais qui sauront se reconnaître dans mes lignes, qui m'ont guidé tout au long de mon internat, de ma pratique et qui me guideront encore à l'avenir, avec lesquels j'ai aimé et j'aime toujours pratiquer cette spécialité.

Et sans oublier Bertrand, on te connaît avec Laetitia depuis peu, mais tu es quelqu'un qu'on aime avoir au quotidien pour tes conseils, ta rigueur, ton amitié ou la complicité que l'on partage pour les bonnes choses qu'on trouve dans ton frigo ! J'ai l'impression (aussi partagé par Thomas) d'avoir un Laetitia bis quand je vous vois ensemble et je me dis que toi aussi tu trouveras une personne qui te poussera à continuer à te dépasser tout en te forçant à te reposer parfois (comme éviter de faire le ménage à minuit)!

À mon Amour

Mon amour, je sais qu'exposer mes sentiments aux yeux de tous n'est pas une démonstration facile à laquelle tu es coutumière, mais je pense que tout membre de notre famille ou ami nous connaissant et nous suivant depuis déjà quelque temps dans nos aventures en ont été les témoins, donc pas besoin de s'en cacher !

Tu restes le témoignage le plus difficile et le plus facile à écrire pourtant, car il est difficile de te dire ce que tu ignores nous concernant et à la fois facile de te conforter dans notre choix de poursuivre notre destinée ensemble.

Tu es quelqu'un d'essentiel que mon cœur n'avait pas encore trouvé (la perle rare se fait toujours attendre, et je t'ai attendu!), tu m'as initié autant aux plages de sable fin, à la gastronomie (avec consigne de s'éloigner lors de la préparation), aux soirées œnologiques, et à cette volonté de bouger et d'aller au-devant des choses, ainsi qu'aux responsabilités ! J'espère en retour t'initier plus aux voyages « lointains » à l'avenir (tu vas le faire ce stage de pilotage !! ou bien ça sera sous condition d'anesthésie :).

Ton petit caractère de Napoléon te poussera à faire de grandes choses, voir à concilier toutes tes passions, tout en satisfaisant ta famille et tes proches. Je sais que la famille primera toujours sur nos projets, mais avec ton organisation (démensurément maniaque) tu arriveras à concilier les deux.

Je sais que ce travail de thèse a été une période à risque car je n'y étais pas du meilleur soutien, et je ne saurai jamais te remercier assez de la patience et de l'aide que tu m'as apporté au quotidien, quand je n'étais pas de garde ou toi d'astreinte (dès fois les deux ensemble, on y arrive !).

Je m'émerveille en me disant qu'ils nous restent encore beaucoup de décennies pour croquer cette aventure que nous a lancé conjointement la vie :) Et qu'importe que se soit sur les plages de Corse, de la Côte d'Azur, dans les régions reculées de Nouvelle-Aquitaine ou d'Occitanie on arrivera toujours à y trouver le meilleur tout en facilitant notre épanouissement tant familial que professionnel (avec une cave à vin).

Tu m'apporte au quotidien une pincée d'orgueil, depuis le jour où tu as fait ma fierté en acceptant de devenir ma femme, de continuer à me donner l'envie d'avancer vers l'inconnu et de se promettre une vie en dehors des limites de l'ordinaire.

Je ne te le répèterai jamais assez, bien que tu restes souvent réfractaire à mes compliments.

Je t'aime

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

REMERCIEMENTS	8
Première partie :	23
1.La Thrombopénie induite à l'Héparine	25
1.1Rôle du PF4.....	25
1.2 Physiopathologie.....	26
1.3 Définition	27
1.4 Epidémiologie	28
1.5 Tests diagnostics	28
2. ECMO-VA les principes	32
3. Thrombopénie et ECMO	33
4. Anticoagulation sous ECMO-VA	34
4.1 A la prise en charge initiale.....	34
4.2Après suspicion de thrombopénie immuno-allergique induite à l'héparine.....	34
5. Intérêts de la recherche et références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche	35
6. Revue de la littérature concernant la thrombopénie induite à l'héparine sous ECMO-VA	36
Deuxième partie	39
Abstract	40
Introduction	41
Methods	43
Results	46
Discussion	48
Références	51
Légendes	53
Troisième partie :	63
1. Résultats principaux de TIH ECMO	63
2. Une population particulièrement sévère.	63
3. Une méthodologie diagnostique hétérogène de la TIH	64
5. Des diagnostic différentiels nombreux	66
6. Pas de sur-risque thrombotique des patients présentant une TIH confirmée par rapport aux patients TIH exclus	66
7. Limites de TIH ECMO	67
8. Perspectives	68
9. Conclusion	68
Références Bibliographiques de la partie 1 et 3	69
PREUVE DE SOUMISSION	76

Liste des figures et tableaux de la partie 1.

Figure 1 : Test de libération de Sérotonine marquée

Figure 2 : Algorithme pour le diagnostic de TIH

Figure 3 : Circuit d'ECMO VA. Le sang veineux est drainé grâce à une pompe dans un oxygénateur puis réinjecté au niveau artériel.

Tableau 1 : Score de probabilité clinique de 4T (selon Lori-Ann Linkins, CHEST 2012)

Tableau 2 : Revue de la littérature de la thrombopénie induite à l'héparine sous ECMO-VA

Liste des abréviations

ARC	Attaché de Recherche Clinique
AC	Anticorps
AT	AntiThrombine
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPIAB	Contre Pulsion Intra Aortique par Ballonnet
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé
CIVD	Coagulation IntraVasculaire Disséminée
CNIL	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
DMS	Durée Moyenne de Séjour
ECMO Center	Centre recruteur ayant participé à l'étude «TIH ECMO»
ECMO-VA	Extra Corporeal Oxygenation Membrane Venous-Arterial
HIPA	Test Fonctionnel d'Activation Plaquettaire
IG	Immunoglobuline
IPP	Inhibiteur de la pompe à proton
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
PF4	Facteur Plaquettaire numéro 4
RACS	Retour Activité Cardio-circulatoire Spontanée
SIRS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
TIH	Thrombopénie induite à l'Héparine

Première partie :

Introduction

L'ECMO Veino-Artérielle (ECMO-VA) est une thérapeutique usuelle de la prise en charge du choc cardiogénique réfractaire, dont l'objectif est le rétablissement d'un débit circulatoire. Elle trouve sa justification pour la prise en charge de tout type de choc cardiogénique réfractaire, tout comme en chirurgie cardiaque, ainsi que pour les ACR réfractaires intra comme extra-hospitalier.

L'initiation d'une assistance par ECMO-VA se traduit par le rétablissement d'un débit circulatoire systémique, d'une oxygénation et d'une décarboxylation optimale permettant d'éviter l'installation d'une défaillance multiviscérale.

Cependant des effets délétères sont aussi objectivés tels que l'hyper-activation de l'inflammation et la consommation plaquettaire au contact du circuit de l'ECMO-VA, pouvant favoriser la survenue d'une thrombopénie [1]. Le stress oxydatif, avec la production de radicaux libres induits par l'hyperoxie cellulaire, est aussi délétère en terme pro-inflammatoire. Des difficultés de sevrage sont aussi constatées lorsque le débit rétrograde de l'ECMO se heurte au flux antérograde natif lors de la restauration de la fonction contractile systolique du ventricule gauche.

La thrombopénie est un phénomène constant, d'origine plurifactorielle, principalement liée à la consommation des plaquettes au contact du circuit de l'ECMO-VA [1]. Néanmoins, s'agissant d'un diagnostic d'exclusion, les autres étiologies de thrombopénie sont à éliminer en premier temps, qu'elles soient médicamenteuse, septique, immunologique, hémorragique ou secondaire à une coagulation intravasculaire disséminée.

La prescription d'une ECMO-VA est systématiquement associée à l'initiation d'une héparinothérapie curative indispensable à la prévention de la coagulation de l'ECMO-VA et à sa durée fonctionnelle.

Parmi les étiologies précitées, la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication spécifique de ce type d'assistance, qui est fréquemment évoquée par analogie avec les patients ayant bénéficié d'une circulation extracorporelle dans le contexte d'une chirurgie cardiaque. Son diagnostic n'en demeure pas moins difficile étant donné la production quasi physiologique d'anticorps Anti PF4-héparine chez ces patients où l'hémostase est fortement activée.

La littérature, faite d'études de faible puissance, apporte peu de réponse quant à la réelle épidémiologie et à la morbi-mortalité affectant ce type de complications.

Nous proposons par ce travail d'évaluer la prévalence et la mortalité à 90 jours de la thrombopénie induite à l'héparine chez des patients sous ECMO-VA.

1. La Thrombopénie induite à l'Héparine

1.1 Rôle du PF4

Lors d'une lésion de l'endothélium vasculaire ou d'une réaction inflammatoire, le facteur tissulaire active la cascade de la coagulation par voie extrinsèque, qui concourt à l'adhésion, l'activation, puis l'agrégation plaquettaire (phénomène d'hémostase primaire).

Le PF4 est un tétramère contenu dans les granules α plaquettaires, qui lors de l'activation plaquettaire est relargué dans la circulation sanguine.

Ses principales caractéristiques agissantes comme agent prothrombotique sont :

- La stabilisation du caillot par liaison du PF4 aux glycoaminoglycanes à la surface des plaquettes. Il neutralise les charges négatives à la surface des plaquettes et induit ainsi leur agrégation [2].
- L'inhibition de la voie anticoagulante de la protéine C activée. Il réduit la génération de protéine C-activée (potentialisé initialement par le complexe PF4-Thrombomoduline).
- La liaison à l'héparine qui empêche la liaison HNF/ATIII. (il ne se fixe pas sur le même site de liaison que l'antithrombine).

Le PF4 possède une forte affinité avec les glycosaminoglycanes présents sur l'héparine. Historiquement, pour déterminer l'antigène fixant les anticorps héparino-dépendants, il fut réalisé une technique de chromatographie avec des lysats plaquettaires afin de déterminer lequel se lierait à l'héparine. Cette technique a donc été reproduite avec le plasma de patients présentant une TIH, en présence ou en l'absence d'héparine. Le segment plaquettaire ayant une affinité avec l'héparine et ayant réagi avec les anticorps d'un patient affecté d'une TIH fut identifié par la technique d'ELISA comme étant le PF4 [3].

1.2 Physiopathologie

La thrombopénie induite par l'héparine est d'origine immune (TIH), décrite pour la première fois en 1958.

Elle consiste en une réaction immune humorale dirigée contre un complexe impliquant le facteur plaquettaire 4 (PF4) endogène et l'héparine exogène. Le PF4 va interagir avec les glycosaminoglycanes présents sur l'héparine et modifier sa structure [4,5]. Reconnu comme un antigène, le complexe PF4-héparine va induire l'activation de lymphocytes B et T, et conduire à la production d'anticorps anti-PF4-héparine [6].

Au cours des TIH, les complexes PF4-héparine induisent dans environ 80% des cas la formation d'anticorps anti-PF4-héparine de classe IgG, IgM, ou IgA. Les données de la littérature estiment que les anticorps anti-PF4-héparine de la classe IgG sont le plus souvent pathogènes [7-9]. Par ailleurs, la capacité d'immunisation de l'héparine est augmentée lorsque le degré de sulfatation ainsi que la longueur de la chaîne polysaccharidique de l'héparine sont élevées [8]. Cela explique pourquoi on retrouve moins de TIH avec les Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM) comparativement aux HNF. [10]

Le risque de thrombose est majoré lors d'une TIH, de par les circonstances aboutissant à la libération majeure de PF4 en conjonction avec les conséquences de la production d'anticorps anti-PF4-héparine :

- L'activation des récepteurs RFcγII plaquettaire induit ainsi l'activation et l'agrégation plaquettaire indépendamment d'un processus thrombotique physiologique.
- La liaison de l'anticorps anti-PF4-héparine aux glycoaminoglycanes présents à la surface des monocytes induit la synthèse de facteur tissulaire, favorisant l'activation de la coagulation [11].
- La dégranulation de polynucléaire neutrophile avec augmentation de leur adhérence aux cellules endothéliales, et localisation au niveau des microthrombi plaquettaire [12].

- L'activation de cellules endothéliales vasculaire permettant la libération d'interleukines 6 et la réduction de génération de la protéine C-activée. Ces complexes se lient aux monocytes et induisent l'expression de facteur tissulaire et d'autres molécules procoagulantes [11].

1.3 Définition

Le diagnostic de la TIH est suspecté habituellement devant un tableau clinique basé sur les « 4T » (Thrombopénie, Timing, Thrombose, pas d'autre cause de diminution plaquettaire) ou le système de score HEP (HIT Expert Probability score). Ce score possède une spécificité de 40% et une valeur prédictive positive de 67% [13].

Tableau 1: Score de probabilité clinique de 4T (selon Lori-Ann Linkins, CHEST 2012 [14]).

Score de probabilité du TIH				
Score 4 T	Score	2	1	0
Thrombopénie (taux le plus bas)		20 – 100 G/l ou chute > 50%	10 – 19 G/l ou chute 30 - 50%	< 10 G/ ou chute < 30%
« Timing » chute des plaquettes		J5-10 ou ≤ J1 si héparine ≤ 30 j précédent.	> J10 ou ≤ J1 si exposition 31 – 100 j ou indéterminée (pas de NFS).	≤ J4 (sans héparine récente).
Thrombose		Thrombose prouvée, nécrose cutanée.	Récidive ou extension de thrombose ; suspicion non documentée	Aucune
Autres causes de thrombopénie		Aucune évidente.	Possible.	Définie.
Score				

Le score 4T évalue la probabilité clinique d'être affecté d'une TIH et guide la réalisation d'examens complémentaires en vu de la validité diagnostic de ce score: [15].

- Un score de 1 à 3 est associé à une probabilité clinique faible et ne nécessite pas d'investigation complémentaire.
- Un score de 4 à 5 est associé à une probabilité clinique intermédiaire qui conduit à la

réalisation d'un test rapide, qui s'il s'avère positif conduit à l'arrêt de l'héparine et amène à réaliser un test immuno-fonctionnel.

- Un score supérieur à 6 est associé à une probabilité clinique forte et conduit après arrêt de l'héparine à la réalisation d'un test immuno-fonctionnel.

Le score 4T s'appuie pour étayer de la TIH sur la détection d'anticorps anti-PF4-héparine, le plus souvent par ELISA (bien que 50% des patients positifs à l'ELISA ne développent pas de TIH), et est confirmé par la réalisation d'un test fonctionnel tel que le test de libération de la sérotonine ou le test d'activation des plaquettes induite par l'héparine qui seront détaillés dans le chapitre 1.5.

1.4 Epidémiologie

Chez les patients traités par HNF, la fréquence de la TIH varie de 1 % en milieu médical à 3 % en milieu chirurgical (jusqu'à 5 % en chirurgie cardiaque et orthopédique) [3].

Les anticorps anti-PF4-Heparine sont détectés chez près de 50% des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque [16], (expliqué probablement par l'exposition importante à des posologies élevées d'héparine durant l'intervention). Ceux-ci sont aussi détectés chez près de 17% des patients subissant une chirurgie orthopédique, avec une incidence croissante selon la sévérité du traumatisme induit par la chirurgie [17]. Seuls près de 1 à 3% ont une TIH avérée cliniquement malgré le fort taux de séroconversion [7,18,19].

1.5 Tests diagnostics

D'après les recommandations émises par la Haute Autorité de Santé :

La recherche d'anticorps anti-F4P, associée à un test fonctionnel, est préconisée après application du score 4T et ce en présence d'un syndrome clinico-biologique concordant.

Sa recherche étiologique consiste en la réalisation de :

- Tests immunologiques :

Les tests immunologiques détectent la présence d'anticorps sans étudier leurs capacités fonctionnelles, c'est pourquoi le diagnostic de TIH ne peut être porté sur la seule réalisation de ce type de test [13,20].

La technique immunoenzymatique dite technique ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), est une technique permettant de détecter des anticorps dirigés contre le PF4 en présence d'héparine. Elle permet la détection des IgG, ainsi que des IgM et des IgA.

Le test ELISA est positif quand la densité optique mise en évidence est supérieure au seuil de détection fixé. Ce seuil de détection varie en fonction du contexte clinique et du seuil fixé par le laboratoire.

- Tests fonctionnels [21] :

a) Test de libération de sérotonine marquée au carbone 14

Pour réaliser ce test, le plasma riche en plaquettes d'un donneur témoin est mélangé avec de la sérotonine marquée au Carbone 14. Ce mélange est ensuite exposé avec le plasma du patient et ce à différentes concentrations d'héparine. En cas de présence d'anticorps héparino-dépendants, ceux-ci induisent une activation des plaquettes et donc la libération de sérotonine marquée dans le surnageant.

Une quantité de sérotonine radio-marquée libérée dans le surnageant supérieure à 20% affirme la positivité de la réaction. Cette quantification est rendue possible par l'évaluation de la radioactivité, ce qui en fait une technique difficile de réalisation.

Ce test possède une bonne sensibilité et spécificité (respectivement 94 et 100%).

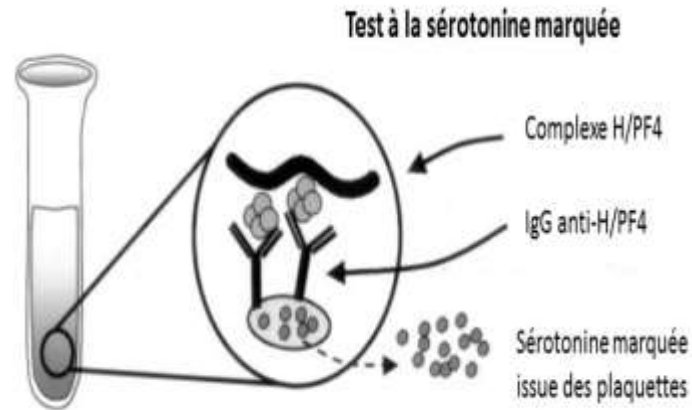


Figure 1 : Test de libération de Sérotonine marquée

b) Test fonctionnel d'activation plaquettaire

Ce test consiste à évaluer la cinétique d'apparition d'agrégats plaquettaires et ce dans les suites d'une exposition à l'héparine. Pour la réalisation de ce test il est nécessaire d'obtenir du plasma riche en plaquette (PRP) d'un donneur témoin (indemne de thrombopathie) et de l'incuber avec le plasma du patient, ainsi qu'avec de l'héparine.

Quatre bras contrôles sont alors constitués pour l'analyse de l'agrégabilité :

- un bras contrôle où le PRP est incubé avec de l'adénosine di-phosphate qui va activer les plaquettes afin de tester leur réactivité
- un deuxième bras contrôle où le PRP est incubé avec du plasma du malade, et ce en l'absence d'héparine. Il ne faut pas que survienne sur cette étape une réaction d'agrégation qui mettrait en évidence un activateur plaquettaire autre que l'héparine.
- un bras où le PRP est mélangé avec le plasma du malade avec une concentration de 1 ui/ml d'héparine (faible concentration).
- un bras où le PRP est mélangé avec le plasma du malade avec une concentration de 100UI/ml d'héparine (forte concentration).

Le test est jugé positif quand une agrégation se forme en présence d'héparine, et si l'agrégabilité est supérieure à 20% avec une concentration d'héparine de 1UI/mL et

inférieur à 20% avec une concentration d'héparine de 100UI/mL (un excès d'héparine inhibe l'agrégation plaquettaire car la concentration en PF4 est inférieure à l'héparine).

Ce test est rapide et facilement réalisable. Sa sensibilité est moyenne (80%) et sa valeur diagnostique est remise en question si les plaquettes d'un seul témoin sont employées. Sa spécificité peut atteindre 90% si le plasma d'au moins 4 donneurs est utilisé.

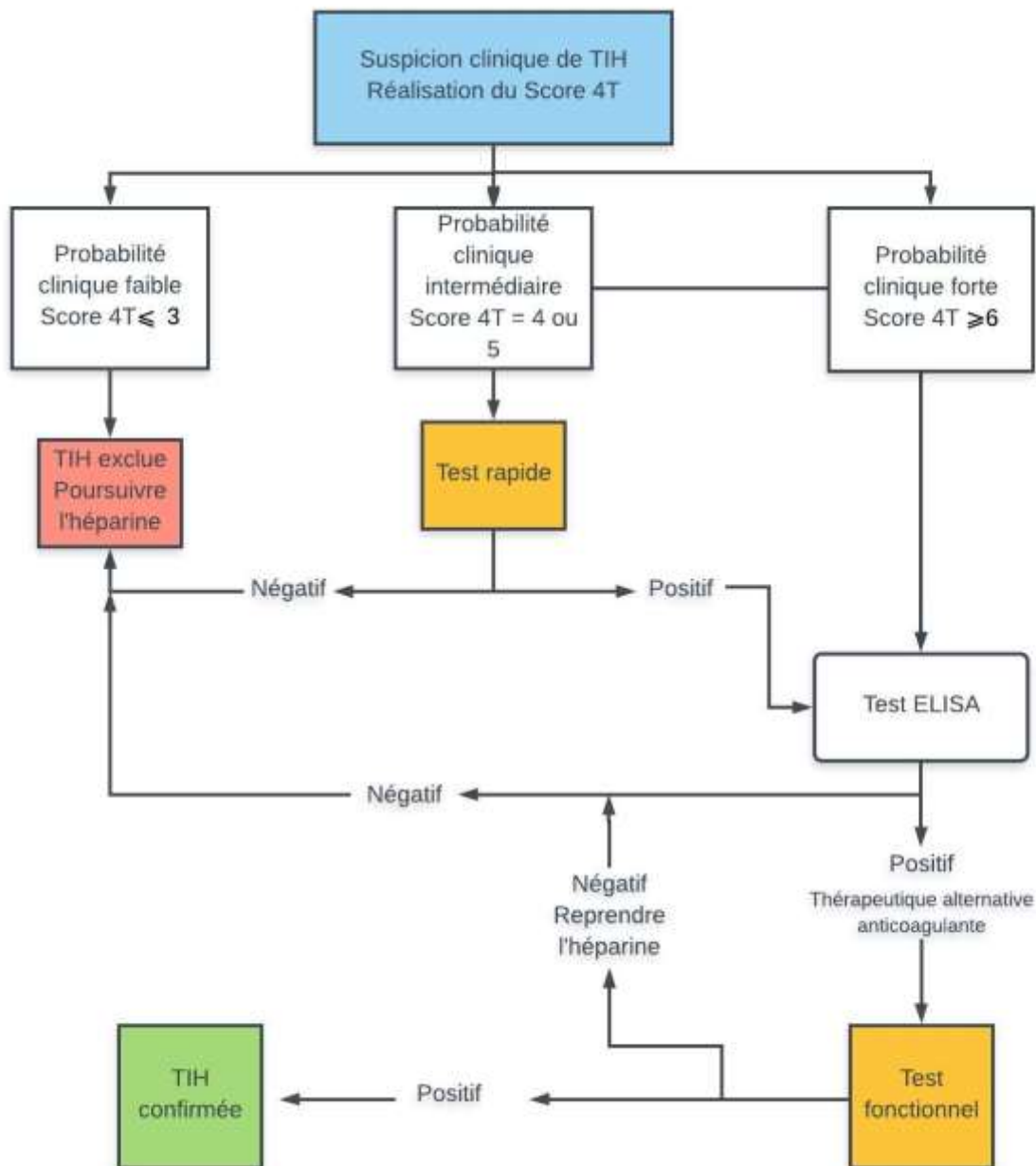


Figure 2 : Algorithme pour le diagnostic de TIH

2. ECMO-VA les principes

L'ECMO-VA est une technique de suppléance cardiaque extracorporelle qui vise à rétablir un flux sanguin circulant à un débit défini en cas de défaillance cardiaque. Un circuit de base comporte : une voie d'abord veineuse qui permet le drainage du sang grâce à une pompe (débit réglable) dans un oxygénateur (permettant l'enrichissement du sang en oxygène et la décarboxylation), le sang est ensuite réinjecté dans la circulation systémique via une voie d'abord artérielle.

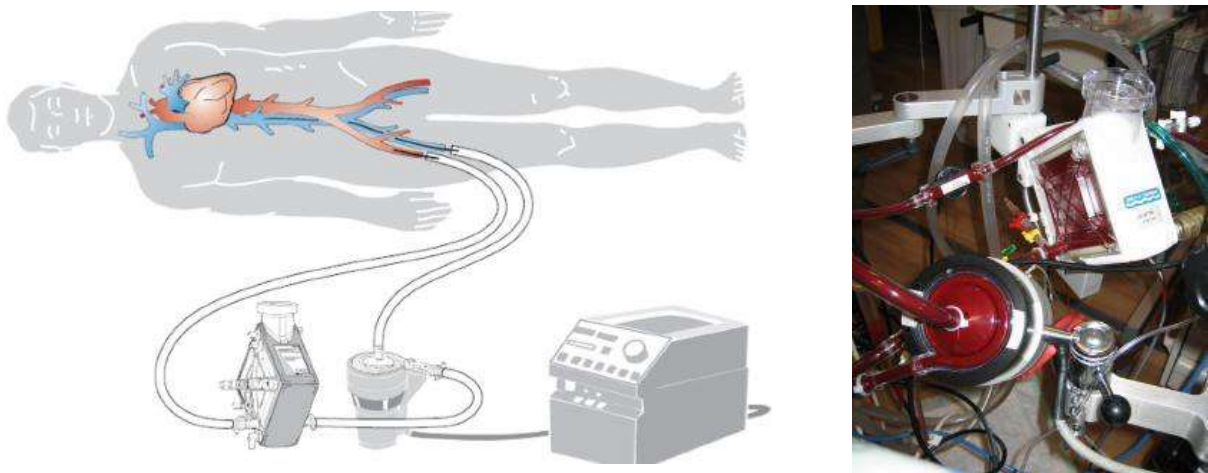


Figure 3: Circuit d'ECMO VA. Le sang veineux est drainé grâce à une pompe dans un oxygénateur puis réinjecté au niveau artériel.

La pompe centrifuge est entraînée par un aimant dont la rotation permet la création d'un effet «vortex». L'extrémité distale de la canule veineuse (canule de drainage) est positionnée au niveau de l'oreillette droite. L'extrémité distale de la canule artérielle (réinjection) est positionnée dans l'artère iliaque commune ou dans l'aorte abdominale distale. À travers l'oxygénateur, l'hémoglobine est saturée en oxygène et le dioxyde de carbone est épuré en fonction du débit de gaz. Le débit d'ECMO-VA n'est pas pulsatile, il varie avec la vitesse de rotation de la pompe, mais également avec la volémie (pressions de remplissage) et la post-charge (résistances à l'éjection de la pompe).

L'ECMO-VA est indiquée dans la prise en charge des chocs cardiogéniques réfractaires quelle que soit leur origine (coronarien, myocardite fulminante, intoxication aux cardiotropes, embolie

pulmonaire grave, septique), mais également en chirurgie cardiaque (post-cardiotomie ou post-transplantation cardiaque immédiate, dans l'attente d'une assistance ventriculaire ou d'une transplantation cardiaque) et parfois dans les ACR réfractaires, intra comme extra hospitaliers.

3. Thrombopénie et ECMO

La survenue d'une thrombopénie chez un patient sous ECMO en réanimation est un phénomène fréquent [23,24], d'origine plurifactoriel, principalement lié à la consommation des plaquettes secondaire aux processus pro-inflammatoires et au contact du sang avec le circuit extracorporel. D'autres étiologies doivent cependant être éliminées : qu'elles soient médicamenteuse, septique, immunologique, hémorragique ou secondaire à une coagulation intravasculaire disséminée.

Une thrombopénie survient chez près de 20% à 50% des patients sous circulation extracorporelle [25]. Abrams et al. retrouvent parmi leur cohorte que la cinétique de diminution des plaquettes n'était pas corrélée à la durée de l'ECMO-VV [26]. Vingt-deux pour cent de leur cohorte avait un nadir plaquettaire $\leq 50/\text{dm}^3$, avec une moyenne de plaquettes de 188 (± 105)/ dm^3 à la canulation et un nadir plaquettaire de 98 (± 59)/ dm^3 . Ils mettent en évidence que la présence d'une thrombopénie initiale, tout comme une défaillance rénale et hépatique étaient associées au risque de survenue d'une thrombopénie inférieure à 50/ dm^3 , et qu'une thrombopénie post canulation associé à un score APACHE II élevé agissait comme facteur de risque prédictif de thrombopénie sévère.

Dans l'étude de Opferman et al [27], la thrombopénie est identifiée comme un des principaux effets indésirables sous ECMO-VA et ECMO-VV, et reste un facteur de risque indépendant de morbimortalité. Les patients survivants avaient un meilleur taux plaquettaire dès l'admission en réanimation (en pré-canulation) de 142 (80-225)/ dm^3 plaquettes versus 134 (62-201)/ dm^3 , avec un nadir plaquettaire moins profond 38 (28-48)/ dm^3 versus 33 (24-42)/ dm^3 . A noter que

les principales causes de décès dans leur cohorte n'étaient pas tant les complications hémorragiques ou thrombotiques liées à la TIH, que l'état de défaillance multiviscérale et septique associé.

La TIH est une des étiologies possibles de thrombopénie sous ECMO.⁽³¹⁾ L'établissement de son diagnostic repose à l'heure actuelle sur les mêmes critères que les patients sans ECMO-VA. Cependant, compte tenu des difficultés inhérentes à son diagnostic, son épidémiologie est mal précisée.

4. Anticoagulation sous ECMO-VA

4.1 A la prise en charge initiale

Le sang au contact de la circulation extra corporelle active simultanément la cascade de la coagulation et les facteurs de coagulation, augmentant ainsi le risque thrombotique. Les patients sous ECMO-VA nécessitent une anticoagulation continue pour minimiser le risque de thrombose et limiter l'activation de la cascade de la coagulation à l'origine de la thrombopénie.

L'HNF est l'anticoagulant de choix pour l'ECMO ainsi que pour toute thérapie extracorporelle [14]. Son activité anticoagulante est liée à sa structure pentasaccharide se fixant sur l'anti-thrombine III et induisant un changement de sa conformation, accélérant ainsi sa capacité d'inactivation de la thrombine via le facteur Xa, ainsi que d'autres facteurs de la coagulation. Une héparinémie à 0,2UI/ml est habituellement suffisante pour anticoaguler correctement les patients sous ECMO-VA.

4.2 Après suspicion de thrombopénie immuno-allergique induite à l'héparine

En cas de TIH suspectée ou confirmée, le traitement consiste en l'arrêt immédiat et définitif de l'héparine et l'initiation d'un traitement anticoagulant alternatif, soit avec des thérapies non-

hépariniques anti-facteur Xa (Danaparoïde, Fondaparinux), soit avec des inhibiteurs directs de la thrombine (Argatroban, Bivalirudine) [28,29]. Ces molécules alternatives indispensables à la pérennité du circuit d'ECMO-VA sont néanmoins bien moins maniables.

L'Argatroban (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) dont le métabolisme est hépatique possède une demi-vie d'élimination relativement courte (39-51 minutes), qui peut être augmentée par l'insuffisance hépatique.

Contrairement aux autres inhibiteurs de la thrombine, l'Argatroban n'est pas affecté par une diminution de la clairance rénale, faisant de ce dernier l'anticoagulant idéal pour les patients présentant une insuffisance rénale, lors d'un épisode de TIH sous ECMO sans insuffisance hépatique [28].

5. Intérêts de la recherche et références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche

Des données préliminaires rapportent qu'au cours d'une prise en charge d'un choc cardiogénique réfractaire sous ECMO-VA, l'incidence des TIH semble augmentée [30].

Néanmoins, ces données épidémiologiques sont limitées en puissance, essentiellement monocentrique et les conséquences en terme de pronostic vital à 90 jours de la survenue d'une TIH sous ECMO-VA sont inconnues.

6. Revue de la littérature concernant la thrombopénie induite à l'héparine sous ECMO-VA

Tableau 2: Revue de la littérature concernant la thrombopénie induite à l'héparine sous ECMO-VA

<u>Auteur</u>	<u>Objectif Principal</u>	<u>Protocole</u>	<u>Résultat Principal</u>
Schenk [31]	Risque thromboembolique de patients ayant une TIH sous ECMO-VA	115 patients sous EMCO-VA, pour plus de cinq jours. Recherche d'anticorps anti-PF4-Heparine et test fonctionnel d'activation plaquettaire à J7.	<p>10,6% avait une TIH définie par une activation plaquettaire in vitro, 24,8% avait des anticorps non activés, et 64,6% avait une recherche d'anticorps négative.</p> <p>Les facteurs de risques d'évènements thromboemboliques étaient un taux élevé de complexes d'anticorps anti-PF4-Héparine/Plaquette, le sexe féminin et des taux de fibrinogènes élevés.</p> <p>Le risque d'évènements thrombotiques était sept fois plus important chez les patients ayant des anticorps positifs par rapport à ceux n'en ayant pas.</p>
Schenk [32]	Algorithme diagnostic des TIH. Corrélation des tests immunoenzymatiques (EIA GTI), et des tests d'agglutination sur colonne (CAA).	<p>113 patients sous ECMO. Recherche d'anticorps anti-PF4-Heparine et test fonctionnel d'agrégation plaquettaire entre J5 et J7.</p> <p>Réalisés chez tous les patients sous ECMO. Pas de réalisation du score 4T.</p> <p>Une densité optique supérieur à 0,4 identifiait</p>	<p>La densité optique des anticorps anti-PF4-Heparine mesurée, était pour des valeurs inférieures à 1, en faveur d'un test d'activation plaquettaire négatif.</p> <p>Les valeurs supérieures « croissantes » étaient en faveur d'une valeur prédictive d'un test d'activation plaquettaire pathologique.</p>

		<p>la présence d'anticorps.</p> <p>Trois groupes ont été défini :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe 1: Patients avec Anticorps anti-PF4 positifs et c positif (n=10, 9%) • Groupe 2: Patients avec test d'agrégation négatif ou indéterminé et Anticorps anti-PF4 positifs (Densité Optique >0,4) (n=53, 47%) • Groupe 3: Patients avec test d'agrégation négatif et Anticorps Anti-PF4 négatifs (avec Densité Optique <0,4) (n=50, 44%). 	
Assmann [30]	Identifier des facteurs de risques pré et per opératoire prédictifs de la survenue d'une TIH en post opératoire d'une chirurgie cardiaque.	<p>Analyse rétrospective de 5073 patients sous ECMO-VA au cours d'une chirurgie cardiaque.</p> <p>Constitution de 3 groupes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TIH post opératoire - Thrombopénie post opératoire sans TIH - Absence de thrombopénie <p>Analyse et comparaison en fonction des paramètres pré/per/post opératoires.</p>	<p>Les critères prédictifs de TIH étaient : l'insuffisance rénale, une exposition à l'héparine supérieure à 3 jours, une coronarographie pré opératoire dans les 4 semaines précédant l'intervention, le caractère urgent de l'intervention, bas débit cardiaque post opératoire, durée d'ECMO prolongée.</p> <p>Une TIH était associée à un risque de défaillance rénale, un risque thromboembolique, d'infection, et une augmentation de la mortalité intra hospitalière.</p>
Glick [33]	Fréquence des TIH chez des patients sous ECMO-VA et ECMO-VV sous HNF.	<p>Cent dix-neuf patients inclus.</p> <p>Score 4T > ou = à 4 Ils bénéficiaient d'une recherche d'Ac Anti-PF4-Héparine.</p> <p>Si la DO était supérieure à 0,4 le test était positif.</p>	<p>19% des patients avaient une suspicion clinique de TIH</p> <p>Parmi les 23 patients, 20 avaient un score de densité optique < 0,4, et 3 avaient un score de densité optique entre 0,4 et 1.</p>

		On réalisait aussi un test à la sérotonine.	Un test à la sérotonine a été réalisé chez 7 patients avec 1 TIH confirmée.
Sokolovic [34]	Évaluer la prévalence de la TIH sous ECMO-VA et analyser l'évolution de la numération plaquettaire	96 patients sous ECMO-VA analysés. 8 présentaient une TIH et 7 parmi ceux-ci avaient présenté un évènement thromboembolique sous ECMO-VA	Pas de différence en terme de mortalité entre le groupe TIH confirmée et le groupe TIH infirmée. L'évolution de la numération plaquettaire entre les 2 groupes n'était pas significative. Pas de test fonctionnel réalisé si la valeur de densité optique des Ac Anti-PF4-Heparine était supérieure à 1, et trouvait la justification d'un test fonctionnel en cas de valeur située entre 0,4 et 1.
Opfermann [27]	Étudier si la thrombopénie est un facteur de risque prédictif de morbi-mortalité sous ECMO-VA et analyser l'incidence et la cinétique des plaquettes sous ECMO-VA.	3 groupes étaient établis selon la survie du patient à J90 après mise en place d'une ECMO. Chez les non-survivants ont été défini 3 groupes: <ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie modérée ($< 100 - 50 \times 10^9/L$) avec une incidence de 54% • Thrombopénie sévère ($49 - 20 \times 10^9/L$) avec une incidence de 54% • Thrombopénie très sévère ($< 20 \times 10^9/L$) avec une incidence de 7% 	Après ajustement sur des facteurs confondants potentiels, la thrombopénie modérée, sévère et très sévère était associé comme facteur de risque de morbi-mortalité à J90. Le plus haut risque était établi avec les thrombopénie sévère (HR, 5.9 [2.7-12.6]; $p < 0.0001$) et la thrombopénie très sévère (hazard ratio, 25.9 [10.7-62.9], $p < 0.0001$).

Deuxième partie

Prevalence and outcome of heparin-induced thrombocytopenia diagnosed under Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: a 20 centers retrospective study

Antoine Kimmoun ¹, Walid Oulehri ², Romain Sonnevile ³, Paul-Henri Grisot ¹, Elie Zogheib ⁴, Julien Amour ⁵, Nadia Aissaoui ⁶, Bruno Megarbane ⁷, Nicolas Mongardon ⁸, Amelie Renou ⁹, Matthieu Schmidt ¹⁰, Emmanuel Besnier ¹¹, Clément Delmas ¹², Geraldine Dessertaine ¹³, Catherine Guidon ¹⁴, Nicolas Nessler ¹⁵, Guylaine Labro ¹⁶, Bertrand Rozec ¹⁷, Pierre Asfar ¹⁸, Julie Boisramé ¹⁹, David Bougon ²⁰, Laurent Chardonnal ²¹, Anne Medard ²², Alexandre Ouattara ²³, Nicolas Girerd ²⁴, Marc Borie ²⁵, Nadine Ajzenberg ²⁶, Bruno Levy¹

1 Medical Intensive Care Unit Brabois, Institut Lorrain du Coeur et des Vaisseaux, CHRU de Nancy, 54511, France

Correspondance to Bruno Levy, b.levy@chru-nancy.fr, Medical Intensive Care Unit Brabois, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, CHRU de Nancy, 54511, Vandoeuvre-les-Nancy, France

Abstract

Background. Thrombocytopenia is a frequent and serious adverse event in patients treated by VA-ECMO for refractory cardiogenic shock. As in post cardiac surgery patients, HIT could be the underlying mechanism. However, epidemiology and related mortality on HIT and ECMO remain largely unknown.

Methods. This retrospective study included patients under VA-ECMO from 20 French centers between 2012 and 2016. Patients had to be hospitalized for more than three days with high clinical suspicion of HIT with positive anti-PF4/heparin antibodies. Patients were classified according to results of functional tests as Confirmed or Excluded. Prevalence and mortality at 90 days were assessed.

Results. 5797 patients under VA ECMO were included. HIT was suspected in 0,6% (39 patients) and Confirmed in 0.36% (21 patients). 35% (14 patients) of suspected TIH were ultimately excluded due to negative functional assays. Drug-induced thrombocytopenia tended to be more frequent in Excluded patients ($p=0.073$). Platelet course was similar between Confirmed and Excluded HIT ($p=0.65$). Mortality rate was 33% in Confirmed and 50% in Excluded HIT ($p=0.48$).

Conclusions. Prevalence of HIT among patients under VA-ECMO is extremely low at 0.36%. Associated mortality rate was 33%. Drug-induced thrombocytopenia might be a reasonable cause of thrombocytopenia in Excluded HIT.

Introduction

Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) is a temporary circulatory and respiratory support in case of refractory cardiogenic shock, awaiting myocardial recovery, long-term cardiac mechanical assistance or heart transplantation {Abrams, 2014 #11}. In parallel to its increasingly use, related-adverse events are also numerous and thus considered as a priority area for research {Combes, 2017 #12}. Among them, thrombocytopenia is one of the most commonly evoked side effect occurring under VA-ECMO {Opfermann, 2016 #13}. Its mechanism is the conjunction of platelet activation on artificial circuit surface and destruction on the extracellular circuit including the membrane oxygenator with global generation of a pro inflammatory pattern {Millar, 2016 #19}. Unfractionated Heparin (UFH) is continuously administrated to minimize clotting of the circuit and related-thrombocytopenia. However, differential diagnosis of device-related platelet consumption are numerous, including thrombocytopenia induced by sepsis, hemorrhagic syndrome, drugs and, immuno-allergic reactions such as Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) by analogy with post cardiac surgery patients {Murphy, 2015 #20}. Indeed, after Cardio Pulmonary Bypass (CPB), high proportion of patients developed PF4/Heparin antibodies in up to 70% of cases but only 4% maximum of them had proved HIT {Pouplard, 1999 #15; Selleng, 2010 #18}. In this population, only the combination of clinical symptoms (4T score > 4) and positive anti-PF4/heparin antibodies with at least one positive functional assay (heparin-induced platelet aggregation test and/or serotonin release assay (SRA)) could establish the diagnosis of HIT {Sakr, 2015 #3}.

If VA-ECMO and CPB share a common concept, they also present several dissimilarities which are worth highlighting. Among them, two predominant are the

prolonged exposure to an extracorporeal circuit and to low doses of UFH when using VA-ECMO. Thus, inflammation pattern and immune-allergic reactions might be different between these two settings. In fact, literature is controversial and finally very poor is known on the prevalence and outcome consequences of HIT during VA-ECMO while, in case of thrombocytopenia, this diagnosis is commonly evoked, maybe indiscriminately or in excess {Glick, 2015 #5;Sokolovic, 2016 #4}. Thus, the main goal of this study was to evaluate in a retrospective nationwide study, the prevalence of HIT diagnosed under VA-ECMO and outcome at 90 days post ICU admission.

Methods

Study design. We conducted a retrospective French study involving 20 ICU centers between January 2012 and December 2016.

Screening. Eligible patients were identified through crossing different sources:

- 1.Data from the Informatics Medical Database of each hospital using the International Classification of Diseases, Revision 10, codes D75.82 for HIT and Z92.81 for personal history of ECMO
- 2.Data from the hemostasis laboratory of each hospital,
- 3.Data from the pharmacovigilance department of each hospital,
- 4.Hospital report database of each ICU department using “HIT” and “ECMO” as keywords

Inclusion criteria. To be included, adult patients had to fulfill the following criteriae of HIT suspicion:

1. Admission in ICU for the management of a refractory cardiogenic shock under VA-ECMO
2. VA-ECMO for at least 3 days and treated by UFH.
3. An acute decrease of platelet count with or without the occurrence of a thrombotic event (such as membrane thrombosis, deep venous thrombosis, arterial thrombosis)
4. Positive PF4-heparin antibody titer detected by ELISA method.

Exclusion Criteria. Patients were not included in case of medical history of HIT, ongoing pregnancy, age < 18 years old, septic shock and refractory cardiac arrest as a cause of cannulation.

HIT management. At time of HIT suspicion, PF4-heparin antibody titer and functional tests were taken. Others cause of thrombocytopenia were excluded. UFH was immediately stopped and an alternative anticoagulant therapy was initiated.

HIT diagnosis. Diagnosis of HIT was performed in each center based on:

1. HIT suspicion as described above
2. at least one positive functional test including platelet aggregation on PRP, heparin-Induced Platelet activation and/or positive serotonin release assay (supplementary data material 1).

Patients were classified in three groups:

Confirmed HIT: Positive anti-PF4/heparin antibodies and at least one positive functional assay: heparin-induced platelet aggregation and/or SRA.

Non-Confirmed HIT: Positive anti-PF4/heparin antibodies but functional tests not performed.

Excluded HIT: Positive anti-PF4/heparin antibodies and negative functional assay.

Outcomes. The primary outcome variable was the mortality rate 90 days after ICU admission. Secondary outcomes included the prevalence of confirmed HIT occurring under VA-ECMO, the assessment of pre-specified others causes of thrombocytopenia at HIT diagnosis, the course of platelet count at the pre-specified time points, the alternative anticoagulant therapies prescribed and the collection of pre-specified HIT-associated complications events (membrane thrombosis, deep venous thrombosis, arterial thrombosis, hemorrhage, sepsis)

Data collection and time point. Local investigator collected all clinical and biological information in a computerized and centralized data filling system (Cleanweb, telemedicine technologies S.A.S. France). Times of collection were admission in ICU, HIT suspicion (corresponding to anticoagulant therapy switch), five days after HIT suspicion (suspicion + 5 days) and seven days after HIT suspicion (suspicion + 7 days). Data collected were provided in supplemental data material 1.

Ethics. According to French law, this work was considered as a non-interventional retrospective study with only necessity of written information for survivors. The dataset was declared to the French National Commission on Information Technology and Liberties (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) under number DR-2017-303.

Statistical Analysis. Baseline patient characteristics are described as median and interquartile range for continuous variables, and proportions for categorical variables. Comparison of patient characteristics between confirmed HIT and excluded HIT groups was conducted using *t* test or nonparametric Wilcoxon test if assumption of normality was violated. Patient characteristics of categorical variables type were compared using chi-square test or Fisher exact test in case of small cell size.

Platelets counts (PCs) over time was analysed with mixed-effect ANCOVA with rank of PCs as repeated measures (at admission, following change, day 5, day 7) because of non normality of PCs, HIT groups, interaction between HIT groups and time as fixed effects and patient as the random effect. The covariance matrix of residuals used in the models was unstructured.

All statistical analyses were performed using SAS statistical software (version 9.4; SAS Institute, INc.,Cary, NC). The two-tailed significance level was set at $p < 0.05$.

Results

Population characteristics. Among the 20 ICU centers, 5797 patients with refractory cardiogenic shock received VA-ECMO. Forty-four patients were included but only 39 fulfilled the inclusion criteria described above (Figure 1). Four patients were excluded because anti-PF4/heparin antibodies were determined by other test such as rapid screening tests. Diagnosis of HIT was confirmed in 21 patients, excluded in 14 and not confirmed in four others as none functional test was performed. These four patients were excluded from comparative analysis (Table 1). Number of patients included in each center were depicted in supplementary data material 2, Table S1). Clinical characteristics are depicted in Table 1.

Prevalence of HIT (Table 2). Among the 39 patients included, only 21 were ultimately considered as Confirmed HIT. Thus, the estimated prevalence was 0.36%. Fourteen patients, representing 36% of the population had a negative heparin-induced platelet aggregation test and/or a negative serotonin release assay. Thus, these patients were considered as Excluded HIT.

Diagnosis process of HIT. All patients presented decreased platelet count from admission to time of HIT suspicion (138.0 (101.0 - 204.0) to 53.0 (27.0 - 68.0), $p < 0.0001$) of - 67.6(-84.5 - -45.4) %. Difference of decrease between the Excluded and Confirmed HIT was not significantly different ($p = 0.81$) (figure 2). Duration of heparin before anticoagulation change was 9 (8-11.5) days in excluded HIT and 7.0 (5.0 - 13.0) days in Confirmed HIT ($p = 0.25$). (table 2).

At time of HIT suspicion, median 4T score was 5.0 (5.0-6.0), similar between Excluded and Confirmed HIT patients ($p = 0.72$). Anti-PF4/heparin antibody DO was 1.080 (0.695 - 1.684) in Confirmed HIT and 1.253 (1.007 - 1.770) in Excluded HIT ($p = 0,34$). Heparin-induced platelet aggregation was performed in 32/39 (82%) of the

patients and serotonin release test in 29/39 (74%) of them and both of them were performed in 26/39 (67%) patients. Positive results were obtained in 7/26 (18%) patients with both tests (table 2 and Supplementary data material 2).

Management and outcomes of patients with HIT. Global platelet count course was similar in both groups from HIT suspicion time until seven days after. (Figure 2).

Substitutive treatment consisted in argatroban in 21 patients (52,4% in Confirmed HIT and 71,4 % in Excluded HIT, $p=0.31$) and danaparoid sodium in 12 others (47,6% in Confirmed HIT and 14.3 % in Excluded HIT, $p=0.07$). Only one patient was treated by fondaparinux in Excluded HIT. Percentage of membrane change, hemorrhage, vascular thrombosis, sepsis or septic shock did not differ between Excluded and Confirmed HIT (table 3). Mortality rate at 90 days was not significantly different between Excluded (50%) and Confirmed (33 %) HIT ($p=0.48$).

Cofounding factors. Alternative diagnosis to HIT was evaluated in all patients (Table 4). Interestingly drug-induced thrombocytopenia tended to be more frequently reported in Excluded HIT patients compared to confirmed HIT ($p= 0.073$). Among them, proton pump inhibitor tended also to be more frequently associated to thrombocytopenia in Excluded HIT compared to Confirmed HIT (50% versus 19%, $p= 0.073$). No difference was found for all others thrombocytopenia etiologies such as sepsis or disseminated intra vascular coagulation.

Discussion

In this multicentric retrospective study, the prevalence of Confirmed HIT diagnosed under VA-ECMO was 0.36%. Mortality rate of Confirmed HIT was 33%. Thirty-six percent of the whole cohort with initial clinico-biological suspicion of HIT and positive anti-PF4/heparin antibodies were ultimately false positive and considered as Excluded HIT.

Diagnostic and prevalence of HIT. Establishing a formal diagnosis of HIT is challenging in clinical practice as underlined by the high rate of false positive. Diagnosis is suspected on clinico-biological syndrome including thrombocytopenia with or without thrombotic manifestations 6-10 days after heparin initiation {Cuker, 2012 #1}. The 4T score, a scoring system constructed to assess the pre-test probability of HIT which as only a very good negative predictive value in ICU, has not been assessed in the specific context of VA-ECMO {Lo, 2006 #10}. Many confounding factors of thrombocytopenia such as platelet consumption in the oxygenator membrane, sepsis, hemorrhage syndrome and, particularly in our work, drug induced thrombocytopenia make the diagnostic of HIT arduous in this population.

HIT in patients supported by VA-ECMO is likely far less diagnosed than expected or previously reported {Sokolovic, 2016 #4; Opfermann, 2016 #13}. In the present study, HIT under VA-ECMO has a 0.36 % prevalence rate, lower to what was found (3%) in post-operative CPB patients {Selleng, 2016 #9; Pouplard, 1999 #15}.

Conversely, Sokolovic *et al.* reported a high prevalence of HIT with height cases of HIT occurring under 96 VA-ECMO. However, among these eight patients, three were not tested for serotonin release and two presented low optical densities. The 36% rate of false positives HIT in our study provide evidences for systematic achievement

of heparin-induced platelet aggregation test and SRA {Sokolovic, 2016 #4}. With such diagnostic process, it appears that HIT prevalence is low and similar to those published in CPB patients {Selleng, 2010 #18}. Diagnostic of HIT based on the lone positivity of anti-PF4/heparin antibodies raises the risk of unjustified alternative anticoagulant therapy to replace UFH with possible increased cost and hemorrhage events {Marler, 2015 #2}.

Outcomes. We did not find any significant difference in mortality rate at 90 days between Confirmed and Excluded HIT. These rates are in accordance with the predicted mortality rate by SAVE-score calculated at admission and the rates reported in large historic cohort of patients {Schmidt, 2015 #24; Smith, 2017 #23}. Others also found that mortality does not seem to be impacted by treated HIT in patients supported by VA-ECMO but much more by the persistence and the worsening of thrombocytopenia. However, data mainly come from post cardiac surgery under VA-ECMO patients {Opfermann, 2016 #13}. Non-post-surgical refractory cardiogenic shock with lower but prolonged anticoagulation regimen might present a different profile {Millar, 2016 #19}.

Limitations. This work has certain limitation due to its retrospective design. First, as HIT diagnostic is challenging, it is highly probable that all patients experiencing thrombocytopenia under VA-ECMO were not screened. Consequently, the global prevalence is likely slightly underestimated. HIT prevalence differences among centers support this hypothesis. Second, there are large differences in the diagnostic process between centers: inhomogeneity in diagnostic criteria but also several types of ELISA anti-PF4/heparin antibodies test and no standardization of the heparin-induced platelet aggregation test or SRA.

We depicted in this study a representative population of refractory cardiogenic shock managed by VA-ECMO. However, the small sample size, reflecting the low prevalence of HIT occurring under VA-ECMO precludes us from drawing any conclusion about the outcome data.

Under Venous-Arterial Extra-Corporeal Membrane Oxygenation, Heparin Induced Thrombocytopenia is a rare complication with a prevalence rate estimated at 0.36% and a 50% associated mortality rate. In making a diagnosis, combination of 4T-score >4 and positive anti-PF4 antibodies are not synonyms of Heparin Induced Thrombocytopenia as 36% did not present positive heparin-induced platelet aggregation or serotonin release tests.

Références

1. Abrams D, Combes A and Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:2769-78.
2. Combes A, Brodie D, Chen YS, Fan E, Henriques JPS, Hodgson C, Lepper PM, Leprince P, Maekawa K, Muller T, Nuding S, Ouweneel DM, Roch A, Schmidt M, Takayama H, Vuylsteke A, Werdan K and Papazian L. The ICM research agenda on extracorporeal life support. *Intensive care medicine*. 2017;43:1306-1318.
3. Opfermann P, Bevilacqua M, Felli A, Mouhieddine M, Bachleda T, Pichler T, Hiesmayr M, Zuckermann A, Dworschak M and Steinlechner B. Prognostic Impact of Persistent Thrombocytopenia During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Retrospective Analysis of Prospectively Collected Data From a Cohort of Patients With Left Ventricular Dysfunction After Cardiac Surgery. *Critical care medicine*. 2016;44:e1208-e1218.
4. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF and Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical care (London, England)*. 2016;20:387.
5. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA and Davis AK. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfusion medicine reviews*. 2015;29:90-101.
6. Bauer TL, Arepally G, Konkle BA, Mestichelli B, Shapiro SS, Cines DB, Poncz M, McNulty S, Amiral J, Hauck WW, Edie RN and Mannion JD. Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation*. 1997;95:1242-6.
7. Pouplard C, May MA, Iochmann S, Amiral J, Vissac AM, Marchand M and Gruel Y. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin : clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 1999;99:2530-6.
8. Selleng S, Malowsky B, Strobel U, Wessel A, Ittermann T, Wollert HG, Warkentin TE and Greinacher A. Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8:30-6.
9. Sakr Y. What's new about heparin-induced thrombocytopenia type II. *Intensive care medicine*. 2015;41:1824-7.

10. Glick D, Dzierba AL, Abrams D, Muir J, Eisenberger A, Diuguid D, Abel E, Agerstrand C, Bacchetta M and Brodie D. Clinically suspected heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of critical care*. 2015;30:1190-4.
11. Sokolovic M, Pratt AK, Vukicevic V, Sarumi M, Johnson LS and Shah NS. Platelet Count Trends and Prevalence of Heparin-Induced Thrombocytopenia in a Cohort of Extracorporeal Membrane Oxygenator Patients. *Critical care medicine*. 2016;44:e1031-e1037.
12. Cuker A and Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119:2209-18.
13. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P and Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4:759-65.
14. Marler J, Unzaga J, Stelts S and Oliphant CS. Consequences of treating false positive heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2015;40:512-4.
15. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, Scheinkestel C and Pellegrino V. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Critical care (London, England)*. 2013;17:R73.
16. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, Patroniti N, Antonelli M, Pesenti A and Pappalardo F. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2013;15:172-8.
17. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan RR, Brodie D, Pellegrino V and Pilcher D. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *European heart journal*. 2015;36:2246-56.
18. Smith M, Vukomanovic A, Brodie D, Thiagarajan R, Rycus P and Buscher H. Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *Critical care (London, England)*. 2017;21:45.

Légendes

Table 1 : Patients characteristics in whole population and according to HIT groups (excluded versus confirmed)

Characteristic	Overall (n=39)		Excluded HIT (n=14) (1)		Confirmed HIT (n=21) (2)		Suspected HIT (n=4)		P-value (1) vs. (2)
	N	median (Q1-Q3)/ n(%)	n	median (Q1-Q3)/ n(%)	n	median (Q1-Q3)/ n(%)	n	median (Q1-Q3)/ n(%)	
	Demography								
Age (years)	39	56.0 (44.0 - 68.0)	14	53.0 (48.0 - 62.0)	21	56.0 (44.0 - 68.0)	4	65.0 (55.5 - 75.0)	0.81
Male gender	39	28 (71.8 %)	14	8 (57.1 %)	21	16 (76.2 %)	4	4 (100 %)	0.28
Clinical parameters									
Height (cm)	37	174.0 (166.0 - 179.0)	13	170.0 (162.0 - 177.0)	20	175.0 (169.0 - 180.0)	4	172.5 (165.0 - 179.0)	0.27
Weight (Kg)	39	84.0 (71.0 - 92.0)	14	84.5 (69.0 - 92.0)	21	84.0 (71.0 - 90.0)	4	82.0 (80.5 - 106.5)	0.92
BMI (Kg/m ²)	37	27.6 (24.8 - 30.1)	13	26.8 (24.1 - 29.4)	20	27.7 (25.1 - 30.0)	4	28.2 (25.1 - 38.9)	0.34
Key durations									
Duration of hospitalization (days)	39	57.00 (31.00 - 86.00)	14	36.50 (26.00 - 106.00)	21	62.00 (47.00 - 86.00)	4	48.50 (35.50 - 65.00)	0.40
Duration of ICU stay (days)	38	29.5 (19.0 - 47.0)	14	26.5 (14.0 - 36.0)	21	41.0 (23.0 - 47.0)	3	54.0 (15.0 - 74.0)	0.22
Duration between suspicion and confirmation of HIT (days)	37	2.0 (1.0 - 3.0)	13	1.0 (0.0 - 1.0)	20	2.0 (1.0 - 5.5)	4	3.0 (2.0 - 4.5)	0.004
Duration of ECLS (days)	36	10.0 (7.0 - 16.0)	12	7.5 (6.5 - 12.0)	20	10.5 (7.0 - 19.5)	4	9.0 (7.0 - 18.0)	0.24
Duration of mechanical ventilation (days)	33	28.0 (16.0 - 35.0)	10	30.0 (21.0 - 42.0)	20	22.0 (10.5 - 35.0)	3	28.0 (10.0 - 74.0)	0.23
Duration of norepinephrine (days)	36	6.0 (4.0 - 17.0)	12	4.0 (3.0 - 9.0)	21	7.0 (5.0 - 17.0)	3	4.0 (3.0 - 59.0)	0.12
Duration of Dobutamine (days)	33	8.0 (3.0 - 19.0)	12	7.5 (2.5 - 15.5)	18	9.0 (2.0 - 21.0)	3	6.0 (3.0 - 21.0)	0.47
Duration of Heparin before change	33	9.0 (7.0 - 13.0)	12	9.0 (8.0 - 11.5)	18	7.0 (5.0 - 13.0)	3	11.0 (9.0 - 54.0)	0.25
Dobutamine infused (number,%)	39	36 (92.3 %)	14	13 (92.9 %)	21	19 (90.5 %)	4	4 (100 %)	1.00
Heparinotherapy									
Prior prescription of Heparin	33	11 (33.3 %)	12	2 (16.7 %)	17	5 (29.4 %)	4	4 (100 %)	0.66
Medical history									
Chronic heart failure	39	11 (28.2 %)	14	2 (14.3 %)	21	9 (42.9 %)	4	0 (0.0 %)	0.14
Non-insulin dependent diabetes	39	5 (12.8 %)	14	2 (14.3 %)	21	1 (4.8 %)	4	2 (50.0 %)	0.55

Insulin dependent diabetes	39	1 (2.6 %)	14	1 (7.1 %)	21	0 (0.0 %)	4	0 (0.0 %)	0.40
Diabetes	39	6 (15.4 %)	14	3 (21.4 %)	21	1 (4.8 %)	4	2 (50.0 %)	0.28
Chronic respiratory failure	39	1 (2.6 %)	14	0 (0.0 %)	21	1 (4.8 %)	4	0 (0.0 %)	1.00
Chronic hepatic failure	39	3 (7.7 %)	14	1 (7.1 %)	21	2 (9.5 %)	4	0 (0.0 %)	1.00
Chronic renal failure DFG <90 mL/min	39	3 (7.7 %)	14	1 (7.1 %)	21	2 (9.5 %)	4	0 (0.0 %)	1.00
Chronic neurological disease	39	2 (5.1 %)	14	0 (0.0 %)	21	1 (4.8 %)	4	1 (25.0 %)	1.00
Cancer	39	4 (10.3 %)	14	0 (0.0 %)	21	3 (14.3 %)	4	1 (25.0 %)	0.26
Chronic obliterative arteriopathy	39	1 (2.6 %)	14	1 (7.1 %)	21	0 (0.0 %)	4	0 (0.0 %)	0.40
Alcohol	39	4 (10.3 %)	14	1 (7.1 %)	21	3 (14.3 %)	4	0 (0.0 %)	0.64
Smoking	39	13 (33.3 %)	14	5 (35.7 %)	21	8 (38.1 %)	4	0 (0.0 %)	1.00
Biology at admission									
pH	39	7.3 (7.3 - 7.4)	14	7.4 (7.3 - 7.4)	21	7.3 (7.3 - 7.4)	4	7.4 (7.2 - 7.4)	0.48
HCO3- (mmol/l)	39	20.0 (16.0 - 23.0)	14	18.5 (16.0 - 20.0)	21	21.0 (17.0 - 24.0)	4	21.5 (14.0 - 31.0)	0.098
Lactatemia (mg/L)	39	252.00 (153.00 - 739.00)	14	194.00 (153.00 - 432.00)	21	279.00 (185.00 - 613.00)	4	937.00 (464.00 - 1306.50)	0.25
Total Bilirubin (mg/L)	38	10.2 (7.0 - 20.5)	14	10.2 (5.0 - 20.5)	20	10.0 (7.3 - 17.1)	4	17.6 (7.6 - 33.7)	0.7
AST (U/L)	38	170.0 (90.0 - 462.0)	14	207.0 (90.0 - 1280.0)	20	148.5 (92.5 - 446.5)	4	520.5 (250.5 - 703.0)	0.61
ALT (U/L)	38	63.0 (36.0 - 480.0)	14	43.0 (34.0 - 1182.0)	20	78.0 (47.0 - 298.0)	4	81.5 (36.5 - 426.0)	0.54
PT (%)	39	54.0 (39.0 - 68.0)	14	58.5 (46.0 - 70.0)	21	55.0 (39.0 - 68.0)	4	37.0 (30.5 - 43.0)	0.51
Diuresis (in the 24 hours following admission) (ml/24h)	39	750.0 (200.0 - 1900.0)	14	400.0 (35.0 - 1700.0)	21	800.0 (420.0 - 2100.0)	4	350.0 (175.0 - 675.0)	0.26
Causes of cardiogenic shock									
Myocardial infarction	39	11 (28.2 %)	14	1 (7.1 %)	21	7 (33.3 %)	4	3 (75.0 %)	0.11
Myocarditis	39	3 (7.7 %)	14	3 (21.4 %)	21	0 (0.0 %)	4	0 (0.0 %)	0.056
Pulmonary embolism	39	2 (5.1 %)	14	0 (0.0 %)	21	2 (9.5 %)	4	0 (0.0 %)	0.51
Post cardiac surgery	39	19 (48.7 %)	14	5 (35.7 %)	21	11 (52.4 %)	4	3 (75.0 %)	0.49
Ventricular arrhythmia	39	2 (5.1 %)	14	1 (7.1 %)	21	1 (4.8 %)	4	0 (0.0 %)	1.00
Post heart graft	39	2 (5.1 %)	14	1 (7.1 %)	21	1 (4.8 %)	4	0 (0.0 %)	1.00
Congenital cardiomyopathy	39	0 (0.0 %)	14	0 (0.0 %)	21	0 (0.0 %)	4	0 (0.0 %)	---
Toxic	39	1 (2.6 %)	14	1 (7.1 %)	21	0 (0.0 %)	4	0 (0.0 %)	0.40
Other	39	8 (20.5 %)	14	3 (21.4 %)	21	5 (23.8 %)	4	0 (0.0 %)	1.00
SAPS II at admission	39	54.0 (40.0 - 69.0)	14	56.0 (44.0 - 59.0)	21	47.0 (40.0 - 71.0)	4	49.5 (31.5 - 60.0)	0.88

SOFA at admission	39	13.0 (10.0 - 14.0)	14	13.0 (10.0 - 16.0)	21	13.0 (10.0 - 14.0)	4	14.0 (13.0 - 14.0)	0.7
SOFA at canulation time	39	15.0 (12.0 - 16.0)	14	15.5 (11.0 - 16.0)	21	14.0 (12.0 - 16.0)	4	14.5 (12.0 - 18.0)	0.29
SOFA at day 5 after canulation time	39	14.0 (10.0 - 16.0)	14	13.0 (10.0 - 15.0)	21	15.0 (11.0 - 16.0)	4	15.5 (10.5 - 16.5)	0.76
4T Score	39	5.0 (5.0 - 6.0)	14	5.0 (5.0 - 6.0)	21	5.0 (5.0 - 6.0)	4	5.5 (5.0 - 6.5)	0.72
SAVE Risk Class I > 5	39	0 (0.0 %)	14	0 (0.0 %)	21	0 (0.0 %)	4	0 (0.0 %)	Overall p 0.19
Save Risk Class II 1 to 5	39	3 (7.7 %)	14	1 (7.1 %)	21	2 (9.5 %)	4	0 (0.0 %)	
Save Risk Class III -4 to 0	39	12 (30.8 %)	14	6 (42.9 %)	21	6 (28.6 %)	4	0 (0.0 %)	
Save Risk Class IV -9 to -5	39	17 (43.6 %)	14	6 (42.9 %)	21	10 (47.6 %)	4	1 (25.0 %)	
Save Risk Class V <= -10	39	7 (17.9 %)	14	1 (7.1 %)	21	3 (14.3 %)	4	3 (75.0 %)	
Diagnosis Criteria of HIT									
Positive heparine-PF4 antibody	39	39 (100 %)	14	14 (100 %)	21	21 (100 %)	4	4 (100 %)	---
Positive platelet aggregation test	32	17(53.1 %)	14	0 (0.0 %)	18	17 (94.4 %)	0	0 (0.0 %)	< 0.0001
Positive serotonin release test	29	11 (37.9 %)	8	0 (0.0 %)	21	11 (52.4 %)	0	0 (0.0 %)	0.012
Anticoagulant therapy after HIT suspicion									
ARGATROBAN (Arganova®)	39	22 (56.4 %)	14	10 (71.4 %)	21	11 (52.4 %)	4	1 (25.0 %)	0.31
BIVALIRUDINE (Angiox®)	39	2 (5.1 %)	14	0 (0.0 %)	21	0 (0.0 %)	4	2 (50.0 %)	---
DANAPAROIDE (Orgaran®)	39	13 (33.3 %)	14	2 (14.3 %)	21	10 (47.6 %)	4	1 (25.0 %)	0.07
FONDAPARINUX (Arixtra®)	39	1 (2.6 %)	14	1 (7.1 %)	21	0 (0.0 %)	4	0 (0.0 %)	0.40
Platelets count									
Platelets at admission (day 0) (G/L)	39	138.0 (101.0 - 204.0)	14	127.5 (96.0 - 138.0)	21	173.0 (129.0 - 204.0)	4	127.5 (100.5 - 318.0)	0.14
Platelets at HIT suspicion (change of anticoagulant therapy) (Time 0) (G/L)	35	53.0 (27.0 - 68.0)	12	51.5 (35.5 - 73.5)	19	41.0 (23.0 - 61.0)	4	68.0 (44.0 - 100.0)	0.32
Platelets 3 days after change of anticoagulant therapy (G/L)	35	90.0 (46.0 - 143.0)	12	92.5 (38.5 - 150.0)	19	72.0 (48.0 - 135.0)	4	121.5 (77.0 - 216.0)	0.97
Platelets 7 days after change of anticoagulant therapy (G/L)	33	158 (86 - 214)	11	159 (87 - 232)	18	129 (85 - 173)	4	164 (100 - 389)	0.37
Mortality									
Mortality at 90 days	39	17 (43.6 %)	14	7 (50.0 %)	21	7 (33.3 %)	4	3 (75.0 %)	0.48
Anti-PF4/heparin antibody DO									
Ratio of PF4 value/ PF4 threshold	39	2.80 (2.16 - 4.36)	14	2.93 (2.35 - 5.43)	21	2.59 (1.42 - 4.00)	4	3.82 (2.54 - 6.10)	0.50
PF4 value/	39	1.200 (0.968 - 1.723)	14	1.253 (1.007 - 1.770)	21	1.080 (0.695 - 1.684)	4	1.380 (1.270 - 1.845)	0.34

Table 2: Thrombocytopenia management process: Suspicion, diagnosis, treatment and platelet count of Excluded, confirmed HIT.

		Excluded type II HIT (n=14) (1)		Confirmed type II HIT (n=21) (2)	
	n	median (Q1-Q3)/	n	median (Q1-Q3)/	P-value
		n(%)		n(%)	
Heparin therapy					
Prior prescription of heparin (before the considered stay)	12	2 (16.7 %)	17	5 (29.4 %)	0.66
Duration of heparin before anticoagulation change	12	9.0 (8.0 - 11.5)	18	7.0 (5.0 - 13.0)	0.25
Diagnosis Criteria of HIT					
4T Score		5.0 (5.0 - 6.0)		5.0 (5.0 - 6.0)	0.72
DO		1.253 (1.007 - 1.770)		1.080 (0.695 - 1.684)	0.34
Anticoagulant therapy after HIT suspicion					
Argatroban		10 (71.4 %)		11 (52.4 %)	0.31
Bivalirudine		0 (0.0 %)		0 (0.0 %)	---
Danaparoid sodium		2 (14.3 %)		10 (47.6 %)	0.07
Fondaparinux		1 (7.1 %)		0 (0.0 %)	0.40
Platelets count course					
Platelets at admission (day 0) (G/L)		127.5 (96.0 - 138.0)		173.0 (129.0 - 204.0)	0.14
Platelets at HIT suspicion (change of the anticoagulant therapy) (G/L)	12	51.5 (35.5 - 73.5)	19	41.0 (23.0 - 61.0)	0.32
Platelets 3 days after change of anticoagulant therapy (G/L)	12	92.5 (38.5 - 150.0)	19	72.0 (48.0 - 135.0)	0.97
Platelets 7 days after change of anticoagulant therapy (G/L)	11	159.0 (87.0 - 232.0)	18	128.5 (85.0 - 173.0)	0.37

Table 3: adverse events in Excluded versus Confirmed HIT

Characteristic	Excluded type II HIT (n=14)	Confirmed type II HIT (n=21)	P-value
	n(%)	n(%)	
VA-ECMO membrane change	6 (42.9 %)	4 (20.0 %)	0.25
Hemorrhage	5 (35.7 %)	12 (57.1 %)	0.31
Arterial thrombosis	2 (14.3 %)	3 (14.3 %)	1.00
Arterial thrombosis : superior limbs	0 (0.0 %)	1 (4.8 %)	1.00
Arterial thrombosis : inferior limbs	1 (7.1 %)	2 (9.5 %)	1.00
Arterial thrombosis : CNS	1 (7.1 %)	0 (0.0 %)	0.40
Arterial thrombosis : other	0	0	---
Venous thrombosis	1 (7.1 %)	4 (19.0 %)	0.63
Occurrence of sepsis or septic shock under ECLS	8 (57.1 %)	15 (71.4 %)	0.48

Table 4: Determination of other thrombocytopenia etiologies

	Excluded type II HIT (n=14) (1)	Confirmed type II HIT (n=21) (2)	P-value
	n(%)	n(%)	
Drug induced thrombocytopenia	7 (50.0 %)	4 (19.0 %)	0.073
Number of medications (continuous) median (q1-q3)	2.5 (2.0 - 4.0)	2.0 (2.0 - 3.0)	0.26
At least 1	2 (14.29%)	3 (14.29%)	
2	5 (35.71%)	12 (57.14%)	0.46
>=3	7 (50.00%)	6 (28.57%)	
ACE inhibitor	2 (14.3 %)	0 (0.0 %)	0.15
Antibiotic therapy	3 (21.4 %)	3 (14.3 %)	0.66
Anticonvulsant therapy	0	0	
Antithyroid therapy	0	0	
Antiarrhythmic agent	3 (21.4 %)	2 (9.5 %)	0.37
Diuretic	2 (14.3 %)	1 (4.8 %)	0.55
GPIIB IIIA inhibitors	0	0	
Antihistaminic therapy	0	0	
Proton pump inhibitor	7 (50.0 %)	4 (19.0 %)	0.073
Others	0	0	
Multiple organ failure	12 (85.7 %)	17 (81.0 %)	1.00
Immunologically-mediated thrombocytopenia	0	0	
Central thrombocytopenia	0	0	
Sepsis or septic shock	11 (78.6 %)	17 (81.0 %)	1.00
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0 %)	3 (14.3 %)	0.26

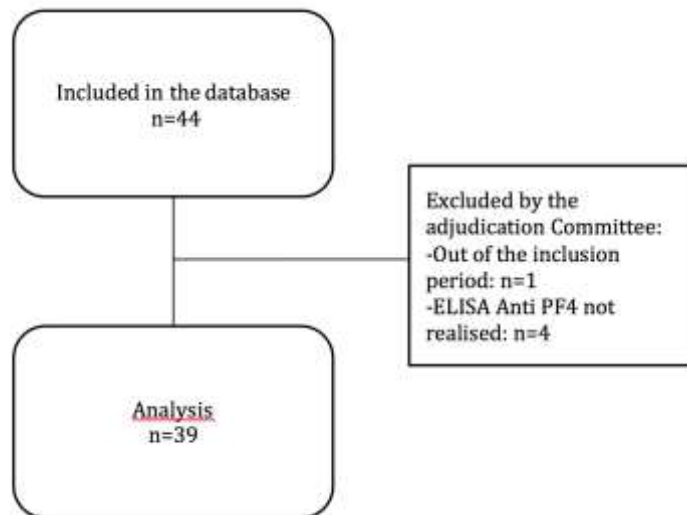


Figure 01: Flowchart after screening of the fulfilled inclusion criteria

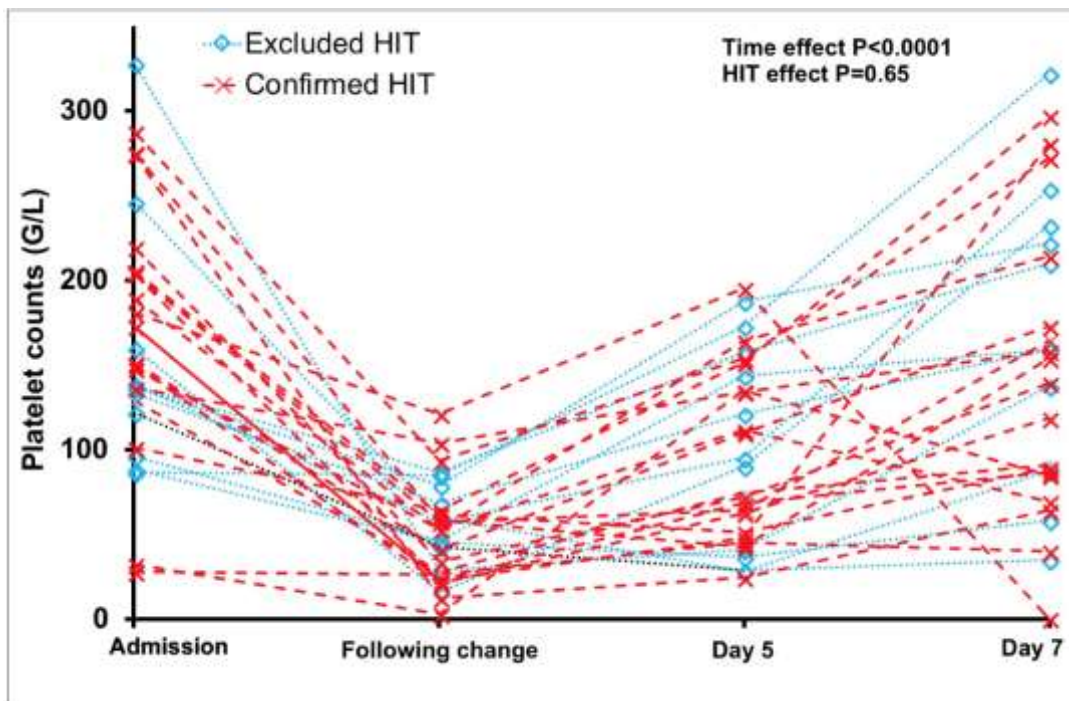


Figure 2 : Percentage of platelet count decrease according to Confirmed and Excluded HIT across time.

Table S1 : number of confirmed, excluded and suspected type II HIT in the different centers.

Hospitals	HIT						Total Ecmos
	Excluded		Confirmed		Suspected		
	n	%	n	%	n	%	
Amiens	0	0	0	0	4	2.63	152
Angers	0	0	0	0	0	0	15
Annecy	0	0	0	0	0	0	89
Besancon	1	0.48	0	0	0	0	208
Bordeaux	0	0	0	0	0	0	178
Creteil	2	0.56	0	0	0	0	358
Grenoble	1	0.24	0	0	0	0	412
Lyon	0	0	0	0	0	0	285
Marseille	0	0	1	0.35	0	0	288
Nancy	2	0.94	2	0.94	0	0	213
Paris Bichat	3	0.78	4	1.04	0	0	384
Paris HEGP	0	0	2	0.77	0	0	260
Paris Lariboisière	1	0.55	1	0.55	0	0	181
Paris Pitié-Salpêtrière	0	0	3	0.21	0	0	1411
Rennes	0	0	1	0.43	0	0	233
Rouen	0	0	0	0	0	0	207
Nantes	1	0.68	1	0.68	0	0	146
Strasbourg	3	0.77	6	1.55	0	0	388
Toulouse	0	0	0	0	0	0	234
Clermond-Ferrand	0	0	0	0	0	0	155
Total	14	0.24	21	0.36	4	0.07	5797

Table S2: number of AGR, SERO according to Excluded, Confirmed HIT.

	HIT Excluded (n=14)		HIT Confirmed (n=21)	
	n	%	n	%
AGR				
No	14	100	1	4.76
Yes	0	0	17	80.95
ND	0	0	3	14.29
SERO				
No	8	57.14	10	47.62
Yes	0	0	11	52.38
ND	6	42.86	0	0

HIT	AGR	SERO	n	%
Confirmed	N	Y	1	2.86
Confirmed	ND	Y	3	8.57
Confirmed	Y	N	10	28.57
Confirmed	Y	Y	7	20
Excluded	N	N	8	22.86
Excluded	N	ND	6	17.14

Supplementary data material 1

Biological diagnosis of HIT.

Platelet poor plasma was isolated by double centrifugation of blood samples at 2500 g for 15 minutes at 18°C and stored at -80°C.

Anti-PF4 antibodies were measured by enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) with IgGAM antibody (HPIA, Diagnostica Stago, Paris, France) or specific for IgG antibodies ((Zymutest HIA IgG, HYPHEN BioMed; Neuville sur Oise, France). with a cutoff of 0.5 OD/mn as recommended by both manufacturers.

Functional test consists in three different methods according the center:

1. plasma sample was incubated with donor platelet-rich plasma (vol/vol) and therapeutic (0.5 to 1 UI/ml) or high (50 or 100 UI/ml) UH concentration in an aggregometer (Chronolog 490, Kordia Life Sciences, Netherlands) at 37°C. heparin-induced platelet activation test was considered positive if platelet aggregation was 20% with therapeutic UH concentration and absent with high UH concentration in a lag time of less than 20 min with at least 1 donor. Appropriate positive and negative controls (stored patient plasma) were run in parallel with plasma samples.
2. In some centers, (14C) serotonin release assay was performed. Results were considered positive if (14C) Serotonin release exceeded 20% in the presence of 0.1 or 0.5 IU/ml of heparin with no release at 0 and 10 IU/ml heparin from the platelets of at least 1 healthy donor¹¹.
3. In one center sera were tested with the heparin-induced platelet activation (HIPA) assay (Angalade 2016). Briefly, serum sample was incubated with washed platelets from healthy donor in microtiter plates with NaCl (to detect

spontaneous platelet activation), UHF 0.2, 0.5 or 48 UI/ml during 30 min, above 25°C on a magnetic stirrer (1000 rpm). HIPA was performed with at least 2 selected donors. Sample was considered positive for HIT if 1) the suspension became transparent due to platelet aggregation with UHF 0.2 U/ml and/or 0.5 UI/ml but not with UHF 48 U/ml. 2) positive results were obtained with test platelets of at least 1 of the 2 donors. Sample was considered negative for HIT if negative results were obtained with platelets of at least 4 donors.

Data Collection.

At ICU admission, each investigator collected for each patient: demographic data, medical history, causes of cardiogenic shock, biology at admission (arterial blood gas, platelet count, hepatic and renal biology). Key durations (in days) collected were: VA-ECMO, duration of catecholamines (norepinephrine and dobutamine), duration of mechanical ventilation, ICU and hospitalization stays. Severity scores (SOFA, SAPSII and SAVE score) were all re-calculated by the electronic form.

Prior prescription of UFH before the considered, duration UFH before change for an alternative anti-coagulation were assessed.

It was also collected diagnosis criteria of HIT: *a posteriori* re-calculation of the 4T score, ELISA anti-PF4 antibodies (test used, optical density values of the patient and threshold), platelet aggregation test (test applied, number of control samples, test in presence of high concentration of UFH) and serotonin release test. Alternative

anti-coagulation therapy prescribed was also collected. Course of platelet count at admission, HIT suspicion, five and seven days after HIT suspicion were collected.

Pre-specified adverse events were also assessed. They included: VA-ECMO membrane change, hemorrhage requiring red blood pack transfusion or surgical procedure, acute thrombosis (arterial in superior limbs , inferior limbs, central nervous system, venous), sepsis or septic shock

Others causes of thrombocytopenia at HIT diagnosis were screened: Drug induced thrombocytopenia (ACE inhibitors, Antibiotic therapies, anticonvulsivant therapies, anti-thyroid therapies, anti-arrhythmic agents, diuretics, GPIIb/IIIa inhibitors, antihistamine therapies, proton pump inhibitors), immunological mediated thrombocytopenia, central thrombocytopenia, sepsis or septic shock, disseminated intravascular coagulation.

Number of VA-ECMO by year and on the whole period in each center was also collected.

Troisième partie :

Conclusion générale et perspectives

1. Résultats principaux de TIH ECMO

TIH ECMO a permis de recueillir, à travers la collaboration de 20 centres, l'inclusion de 5797 ECMO-VA sur une durée rétrospective de 5 ans, entre le mois de janvier 2012 et le mois de décembre 2016 inclus.

La prévalence de TIH confirmée était de 0,36% pour un taux de TIH suspecté initialement de 0,43%. Trente-six pour cent des patients de la cohorte initiale présentaient une suspicion clinico-biologique de TIH avec des anticorps anti-PF4-Heparine positifs, mais sans confirmation par un test fonctionnel. Ces derniers étaient considérés dès lors comme des « TIH exclue » dans l'analyse. Les quatre patients remplissant les critères d'inclusion, mais qui n'avaient pas bénéficié de test de confirmation fonctionnel restaient des TIH suspectées.

La mortalité à 90 jours était de 43,6% pour la population globale, avec une différence non significative entre le groupe « TIH confirmée » (33,3%) versus le groupe « TIH exclue » (50%).

2. Une population particulièrement sévère.

Nous avons décrit dans notre étude une population caractéristique de choc cardiogénique réfractaire sous ECMO-VA. En effet, L'IGS II, le SOFA et le Save Score sont comparables en terme de sévérité aux cohortes historiques déjà publiées [35]. Néanmoins, il est notable de souligner que les patients de chirurgie cardiaque représentent près de 50% de notre échantillon.

3. Une méthodologie diagnostique hétérogène de la TIH

Le diagnostic de TIH sous ECMO-VA reste difficile en raison du taux important de faux positifs et de l'hétérogénéité des procédures diagnostics retrouvées dans notre travail comme dans la littérature [27,34]. Les facteurs confondants à la recherche étiologique d'une thrombopénie sont nombreux et difficile à éliminer. Le diagnostic reste basé sur la concordance d'un syndrome clinico-biologique incluant la survenue d'une thrombopénie dans les six à dix jours après initiation d'une anticoagulation par héparine, représenté par le score 4T, ainsi que de tests immunologiques et fonctionnels positifs. Néanmoins, ce score 4T n'est toujours pas validé sous ECMO-VA. La prévalence élevée de la thrombopénie sous ce dispositif rend difficile l'application de ce critère. L'activation plaquettaire liée au circuit extracorporel peut à lui seul entraîner un sur risque thrombotique et hémorragique [1].

Cette difficulté du diagnostic, finalement comparable aux patients de chirurgie cardiaque est retrouvée par les données de notre étude, où 36% des patients étaient faux positifs. Le diagnostic à tort d'une TIH sur la seule réalisation d'un test ELISA peut amener à une prescription inadéquate d'une thérapeutique anticoagulante alternative potentiellement associée à un sur-risque hémorragique [36].

D'autre part, les critères diagnostics de TIH dans la littérature ne sont pas uniformisés. Après application des critères diagnostics appliqué dans l'étude « TIH ECMO », on met en évidence de nombreux faux positifs. Nos résultats sont similaires à l'étude de Selleng et al. où la prévalence de la TIH parmi leur cohorte de 581 patients de chirurgie cardiaque était estimée à 0,5% [37].

4. Une prévalence faible de la TIH sous ECMO-VA

La prévalence de la TIH dans notre étude est relativement faible (estimé à 0,36%) comparée aux données de la littérature, où les études relevées traitent principalement de la prévalence de la

TIH en post opératoire de chirurgie cardiovasculaire. Le taux plus élevé de TIH en post opératoire de chirurgie cardiaque s'explique par le support per opératoire d'une circulation extra-corporelle associée à un relargage massif de PF4 qui majorent le risque d'atteindre des taux sérique d'héparine importants et ainsi favorise le risque d'immunisation [10].

Il n'existe dans la littérature que deux travaux monocentriques qui peuvent servir de comparatif avec les résultats de notre étude.

En 2016, Sokolovic et al. [34] montraient sur une cohorte de 96 patients en post opératoire de chirurgie cardiaque, la survenue de 8 cas de TIH, dont 7 accompagnés d'un événement thromboembolique sous ECMO-VA. Le risque thromboembolique était majoré dans leur population de TIH (OR 12,9, 95% CI, 1,52-109,62 ; p=0,0192), et la mortalité des patients du groupe TIH était de 62,5% contre 54,6% dans le groupe contrôle (p=0,7275). Néanmoins, dans leur étude, parmi les huit patients présentant une TIH, trois n'avaient pas eu de réalisation d'un test fonctionnel d'agrégabilité (puisque selon leur critère diagnostique un test immunologique avec une densité optique supérieur à 1 ne conduisait pas à la réalisation d'un test fonctionnel) et deux présentaient une faible densité optique des anticorps anti-héparine-PF4 (<0,4).

Opfermann et al en étudiant la thrombopénie comme facteur de risque prédictif de morbimortalité, mettait en évidence sur une cohorte de 300 patients une prévalence de TIH de 7,3% parmi leur population. Ils constataient que le taux de plaquettes se normalisait après le sevrage de l'ECMO, avec une récupération nettement plus favorable dans le groupe de survivants comparé au groupe de patients décédés, ceci pouvant être expliqué par les facteurs confondants associés au diagnostic de thrombopénie[27]. La forte prévalence de TIH retrouvée dans leur étude diffère du travail de Pouplard et al chez les patients issus de chirurgie cardiaque où le taux d'anticorps-héparine-PF4 était retrouvé entre 25 à 50% avec une incidence finale de TIH confirmée de 1 à 3% [38].

5. Des diagnostic différentiels nombreux

On trouve dans notre étude de nombreux facteurs confondants au diagnostic de TIH tel que l'existence de thrombopénies médicamenteuses potentielles. Ainsi la thrombopénie potentiellement inductible par IPP concerne 28,2% de notre population (50% groupe « TIH exclue » versus 19% groupe « TIH confirmée »).

Les IPP, par l'intermédiaire d'un mécanisme immuno-médié sembleraient provoquer une accélération de la destruction plaquettaire. Actuellement il n'y a pas de certitude quant à la physiopathologie de cette thrombopénie [39].

D'autres étiologies secondaires potentielles sont aussi retrouvées telles que les causes hémorragiques et septiques, la survenue d'une CIVD, un syndrome de défaillance multi viscérale, ainsi que l'utilisation de médicaments (Cordarone, Furosemide, Antibiotique).

6. Pas de sur-risque thrombotique des patients présentant une TIH confirmée par rapport aux patients TIH exclus

Dans TIH ECMO, la prévalence de thrombose artérielle est de 12,8% contre 17,9% de thrombose veineuse sans différence entre les groupes

Un des principaux risques associés à la survenue d'une TIH est la thrombose veino-artérielle. Celle-ci est estimée à près de 15% des patients ayant une confirmation immuno-fonctionnelle de la TIH [40]. Il est retrouvé une faible prévalence des complications thrombotiques au sein de notre cohorte sans différence inter-groupe, probablement à rapporter à la petite taille de l'échantillon. Il faut toutefois mentionner que les données de la littérature sont comparables aux données de notre étude, tant en terme de complications thrombotiques que hémorragiques [41]. La suspicion d'une TIH sous ECMO doit probablement se faire aussi sur une décroissance isolée de la concentration plaquettaire en l'absence de facteurs confondants.

On peut aussi supposer que dans notre travail rétrospectif, les thromboses non cliniquement parlantes n'ont pas été recherchées spécifiquement.

Greinacher et al. [40] à travers une cohorte rétrospective de 408 patients ayant eu une confirmation immuno-fonctionnelle de TIH, mettaient en évidence une prédisposition au thrombose veineuse (ratio de 2,4 :1), chez un sujet ayant développé une TIH, avec près de 40% des thromboses veineuses sous forme d'embolie pulmonaire. L'analyse multivariée révélait que la chirurgie cardiaque était plus pourvoyeuse de thrombose artérielle (ratio de 1 :8,5). Les facteurs de risques de thromboses retenus étaient une chirurgie orthopédique ou traumatique préalable et le nadir de plaquettes après canulation.

7. Limites de TIH ECMO

Notre étude « TIH ECMO » présente de nombreuses limites.

- Le caractère rétrospectif inhérent à ce type d'étude dont la prévalence prévisible est très rare est forcément associé à un niveau de preuve faible.
- Les prévalences entre les centres sont toutes faibles mais avec néanmoins des disparités notables laissant supposer que des politiques de dépistage plus ou moins systématiques sont appliqués dans certains centres. Ainsi, il est fort probable que la prévalence soit sous-estimée.
- Compte tenu de la faible prévalence observée, nous ne pouvons pas conclure de façon formelle sur aucun des critères en dehors de la prévalence et de la mortalité observée.

8. Perspectives

La détermination du diagnostic de TIH chez un patient reste un objectif difficile de par le fort taux de faux positifs après réalisation des tests immunologiques et de par l'hétérogénéité des procédures diagnostics parmi les centres. Son diagnostic est basé sur la concordance d'un syndrome clinico-biologique.

Le score 4T établissant la probabilité de survenue d'une TIH a une très bonne valeur prédictive négative, mais n'a pas encore été évalué dans le contexte de l'ECMO-VA [42].

Une étude ancillaire est actuellement en cours pour déterminer la valeur prédictive du score 4T sous ECMO-VA.

9. Conclusion

L'étude TIH ECMO met en avant des résultats montrant que la TIH sous ECMO-VA est une complication rare. Son diagnostic ne doit pas reposer sur la réalisation seule du score 4T associé à un test immunologique, puisque 36% se révèlent faux positifs.

La multitude de facteurs confondants au diagnostic de thrombopénie ne fait que renforcer la nécessité de confirmer la validité prédictive du score 4T sous ECMO-VA, ainsi que d'homogénéiser les procédures diagnostics nécessaire à sa certitude, et ce afin d'éviter la prescription abusive de thérapeutiques anticoagulants alternatives à l'héparine dont l'équilibration est difficile et peut être délétère en terme de morbimortalité pour le patient.

Références Bibliographiques de la partie 1 et 3

1. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF, (2016) The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical Care (London, England)* 20: 387
2. Capitanio AM, Niewiarowski S, Rucinski B, Tuszynski GP, Cierniewski CS, Hershock D, Kornecki E, (1985) Interaction of platelet factor 4 with human platelets. *Biochimica et Biophysica Acta* 839: 161-173
3. HAS (2005) Recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine.
4. Warkentin TE, (2003) Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *British Journal of Haematology* 121: 535-555
5. Bartholomew JR, Begelman SM, Almahameed A, (2005) Heparin-induced thrombocytopenia: principles for early recognition and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 72 Suppl 1: S31-36
6. Greinacher A, Michels I, Mueller-Eckhardt C, (1992) Heparin-associated thrombocytopenia: the antibody is not heparin specific. *Thrombosis and Haemostasis* 67: 545-549
7. Amiral J, Bridey F, Wolf M, Boyer-Neumann C, Fressinaud E, Vissac AM, Peynaud-Debayle E, Dreyfus M, Meyer D, (1995) Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thrombosis and Haemostasis* 73: 21-28

8. Ahmad S, Untch B, Haas S, Hoppensteadt DA, Misselwitz F, Messmore HL, Walenga JM, Fareed J, (2004) Differential prevalence of anti-heparin-PF4 immunoglobulin subtypes in patients treated with clivarin and heparin: implications in the HIT pathogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry* 258: 163-170
9. Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Moore KM, Sigouin CS, Kelton JG, (2005) Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *The Journal of Laboratory and clinical Medicine* 146: 341-346
10. Greinacher A, Alban S, Omer-Adam MA, Weitschies W, Warkentin TE, (2008) Heparin-induced thrombocytopenia: a stoichiometry-based model to explain the differing immunogenicities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and fondaparinux in different clinical settings. *Thrombosis Research* 122: 211-220
11. Pouplard C, Iochmann S, Renard B, Herault O, Colombat P, Amiral J, Gruel Y, (2001) Induction of monocyte tissue factor expression by antibodies to heparin-platelet factor 4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 97: 3300-3302
12. Bebawy ST, Gorka J, Hyers TM, Webster RO, (1986) In vitro effects of platelet factor 4 on normal human neutrophil functions. *Journal of Leukocyte Biology* 39: 423-434
13. Cuker A, (2014) Clinical and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an integrated approach. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 40: 106-114

14. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M, (2012) Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 141: e495S-e530S
15. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A, (2006) Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH 4: 759-765
16. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG, (2000) Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. Blood 96: 1703-1708
17. Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S, Lietz T, Vogler M, Ladwig A, Junger M, Nauck M, Schellong S, Wander K, Engel G, Ekkernkamp A, Greinacher A, (2010) The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. Blood 115: 1797-1803
18. Warkentin TE, Greinacher A, (2003) Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. The Annals of Thoracic Surgery 76: 638-648
19. Juhl D, Eichler P, Lubenow N, Strobel U, Wessel A, Greinacher A, (2006) Incidence and clinical significance of anti-PF4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA class in 755 consecutive patient samples referred for diagnostic testing for heparin-induced thrombocytopenia. European Journal of Haematology 76: 420-426
20. Francis JL, (2004) A critical evaluation of assays for detecting antibodies to the heparin-PF4 complex. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 30: 359-368
21. Nagler M, Bakchoul T, (2016) Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Thrombosis and Haemostasis 116: 823-834

22. Warkentin TE, (2005) New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 127: 35s-45s
23. Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Guyatt GH, Arnold DM, Rabbat CG, Geerts WH, Warkentin TE, (2005) Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Journal of Critical Care* 20: 348-353
24. Thiele T, Selleng K, Selleng S, Greinacher A, Bakchoul T, (2013) Thrombocytopenia in the intensive care unit-diagnostic approach and management. *Seminars in Hematology* 50: 239-250
25. Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, Arnold DM, Lauzier F, Zarychanski R, Crowther M, Warkentin TE, Dodek P, Cade J, Lesur O, Lim W, Fowler R, Lamontagne F, Langevin S, Freitag A, Muscedere J, Friedrich JO, Geerts W, Burry L, Alhashemi J, Cook D, (2013) Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. *Chest* 144: 1207-1215
26. Abrams D, Baldwin MR, Champion M, Agerstrand C, Eisenberger A, Bacchetta M, Brodie D, (2016) Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study. *Intensive Care Medicine* 42: 844-852
27. Opfermann P, Bevilacqua M, Felli A, Mouhieddine M, Bachleda T, Pichler T, Hiesmayr M, Zuckermann A, Dworschak M, Steinlechner B, (2016) Prognostic Impact of Persistent Thrombocytopenia During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Retrospective Analysis of Prospectively Collected Data From a Cohort of Patients With Left Ventricular Dysfunction After Cardiac Surgery. *Critical Care Medicine* 44: e1208-e1218
28. Levine RL, Hursting MJ, McCollum D, (2006) Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia with hepatic dysfunction. *Chest* 129: 1167-1175

29. Yeh RW, Jang IK, (2006) Argatroban: update. *American Heart Journal* 151: 1131-1138
30. Assmann A, Boeken U, Feindt P, Schurr P, Akhyari P, Lichtenberg A, (2010) Heparin-induced thrombocytopenia type II after cardiac surgery: predictors and outcome. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 58: 463-467
31. Schenk S, El-Banayosy A, Prohaska W, Arusoglu L, Morshuis M, Koester-Eiserfunke W, Kizner L, Murray E, Eichler P, Koerfer R, Greinacher A, (2006) Heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving mechanical circulatory support. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 131: 1373-1381.e1374
32. Schenk S, El-Banayosy A, Morshuis M, Arusoglu L, Eichler P, Lubenow N, Tenderich G, Koerfer R, Greinacher A, Prohaska W, (2007) IgG classification of anti-PF4/heparin antibodies to identify patients with heparin-induced thrombocytopenia during mechanical circulatory support. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH* 5: 235-241
33. Glick D, Dzierba AL, Abrams D, Muir J, Eisenberger A, Diuguid D, Abel E, Agerstrand C, Bacchetta M, Brodie D, (2015) Clinically suspected heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Critical Care* 30: 1190-1194
34. Sokolovic M, Pratt AK, Vukicevic V, Sarumi M, Johnson LS, Shah NS, (2016) Platelet Count Trends and Prevalence of Heparin-Induced Thrombocytopenia in a Cohort of Extracorporeal Membrane Oxygenator Patients. *Critical Care Medicine* 44: e1031-e1037
35. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan RR, Brodie D, Pellegrino V, Pilcher D, (2015)

Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *European Heart Journal* 36: 2246-2256

36. Marler J, Unzaga J, Stelts S, Oliphant CS, (2015) Consequences of treating false positive heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 40: 512-514

37. Selleng S, Malowsky B, Strobel U, Wessel A, Ittermann T, Wollert HG, Warkentin TE, Greinacher A, (2010) Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH* 8: 30-36

38. Pouplard C, May MA, Iochmann S, Amiral J, Vissac AM, Marchand M, Gruel Y, (1999) Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin : clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 99: 2530-2536

39. Kallam A, Singla A, Silberstein P, (2015) Proton pump induced thrombocytopenia: A case report and review of literature. *Platelets* 26: 598-601

40. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P, (2005) Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thrombosis and Haemostasis* 94: 132-135

41. Bauer TL, Arepally G, Konkle BA, Mestichelli B, Shapiro SS, Cines DB, Poncz M, McNulty S, Amiral J, Hauck WW, Edie RN, Mannion JD, (1997) Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 95: 1242-1246

42. Bain J, Flannery AH, Flynn J, Dager W, (2017) Heparin induced thrombocytopenia with mechanical circulatory support devices: review of the literature and management considerations. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 44: 76-87

Preuve de soumission

Résumé

Introduction : La thrombopénie demeure un évènement indésirable fréquent chez les patients traités par ECMO-VA dans la prise en charge d'un choc cardiogénique. Par analogie avec les patients opérés en chirurgie cardiaque, la thrombopénie induite à l'héparine reste fréquemment évoquée. Cependant les données épidémiologiques et la morbidité de la TIH sous ECMO-VA restent largement méconnues.

Méthodes : Une étude rétrospective parmi 20 centres experts en France a été conduite entre janvier 2012 et janvier 2016 portant sur des patients sous ECMO-VA depuis plus de 3 jours avec une forte suspicion clinico biologique de TIH avec présence d'Ac Anti-PF4-Héparine. Les patients étaient classés en fonction des résultats des tests fonctionnels entre TIH confirmée ou exclue. La prévalence et la mortalité à J90 étaient analysées.

Résultats : 5797 patients recevaient une assistance par ECMO-VA durant la période étudiée. Une TIH était suspectée chez 0,6% des patients (n=39) et confirmée chez 0,36% des patients (n=21). 36% des patients (n=14) suspectés de TIH étaient exclus suite à des tests fonctionnels négatifs. Les thrombopénies potentiellement induites par des médicaments étaient plus fréquentes chez les patients exclus de TIH (p=0,073). La chute du taux de plaquettes était similaire entre le groupe « TIH confirmée » et « TIH exclue ». Le taux de mortalité était de 33% dans le groupe « TIH confirmée » contre 50% dans le groupe « TIH exclue » (p=0,48).

En conclusion : La prévalence de la TIH chez les patients présentant un choc cardiogénique assisté par ECMO-VA est extrêmement faible à hauteur de 0,36%. La mortalité associée à ce groupe de patient était évalué à 33%.

TITRE EN ANGLAIS

Outcomes of patients with heparin induced thrombocytopenia during veno-arterial extra corporeal membrane oxygenation.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2018

MOTS CLES: Thrombopénie induite à l'héparine; ECMO-VA ; TIH

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
