

Anticoagulation des patients sous ECMO

Grégory Papin¹, Elie Kantor^{1,2}

¹ Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat Claude Bernard, DMU PARABOL, Département d'anesthésie réanimation, 46, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

² Université de Paris, F-75018, Paris, France

<grego.papin@gmail.com>

<elie.kantor@gmail.com>

Résumé. L'utilisation d'assistance circulatoire est devenue une pratique quotidienne en anesthésie-réanimation. Le challenge de l'anticoagulation des patients sous assistance circulatoire fait l'objet de nouveaux développements de la part des industriels et de publications scientifiques fréquentes. La survenue de complications hémorragiques ou thrombotiques mettant en jeu le pronostic vital nécessite un monitoring biologique attentif de l'hémostase. Nous présentons une mini-revue traitant spécifiquement de ces problématiques.

Mots clés : ECMO, soins intensifs, anticoagulation, monitoring biologique

Abstract

Anticoagulation management and monitoring during adult extracorporeal membrane oxygenation

The use of extracorporeal circulatory assistances has become a daily practice in critical care. The challenges concerning the anticoagulation of these unstable patients are the subject of developments on the part of manufacturers, and frequent scientific publications. The occurrence of life-threatening hemorrhagic or thrombotic complication requires careful biological monitoring of hemostasis. We present a review dealing specifically with these issues.

Key words: ECMO, ICU, anticoagulation, biological monitoring

Les suppléances d'organes à visée circulatoire ou d'oxygénation par ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) font désormais partie du quotidien des anesthésistes-réanimateurs [1]. Les dispositifs d'ECMO sont constitués de deux canules de larges diamètres, d'une pompe et d'un oxygénateur à membrane. Dans tous ces matériaux artificiels non biologiques, le sang circulant est en contact avec du polyéthylène, du polypropylène ou de la silicone, altérant l'équilibre rhéologique du sang réinjecté. Il a récemment été mis en évidence que les niveaux de facteurs procoagulants restaient normaux ou élevés sous assistance par ECMO, tandis que les facteurs anticoagulants étaient eux diminués [2]. L'ensemble de ces modifications est responsable de

complications hémorragiques, hémolytiques et thrombotiques (*tableau 1*). L'anticoagulation systémique vise à limiter les interactions entre les composants du sang et les surfaces du circuit d'ECMO et à en minimiser les complications [3].

Les développements de circuits ont pour objectif de favoriser l'hémocompatibilité. L'objectif ultime est d'obtenir une surface proche de l'endothélium humain, dotée des mêmes propriétés biomécaniques, anticoagulantes et thrombotiques [4, 5]. Actuellement, trois axes de développement des circuits sont étudiés :

- les surfaces biomimétiques avec les circuits imprégnés à l'héparine ou au protoxyde d'azote au sein des composants biopolymériques ;
- les surfaces dites « bio-passives », à base de phosphorylcholines, de poly-2-méthoxyéthylacrylate ou de surfaces hydrofuges ;

Tirés à part :

E. Kantor

Tableau 1. Synthèse des complications thrombotiques et hémorragiques sous ECMO (extracorporeal membrane oxygenation).

	Manifestations cliniques	Facteurs causaux	Mécanismes biologiques
Thrombose	Veineuse périphérique	Augmentation des facteurs de la coagulation	Hémolyse et hémoglobine libre
	Embolie pulmonaire	Activation de la voie <i>pathway</i>	Inflammation systémique pré-existante
	De l'oxygénateur	Lésion vasculaire au site de canulation	Facteurs tissulaires monocytiques
	Thrombose des petits vaisseaux	Formation de micro-thrombi	
Hémorragie	Site opératoire et de canulation	Augmentation de la fibrinolyse	Anomalies du facteur Von Willebrandt
	Voies aériennes supérieures et pulmonaires	Thrombocytopénie	Hypofibrinogénémie
	Intra-cérébrale	Dysfonction plaquettaire	
	Abdominale	Réduction des facteurs de la coagulation	
Hémolyse intravasculaire	Défaillance circulatoire	Hypovolémie et haut débit	Activation du complément et plaquettaire
	Syndromes hémorragiques	Relargage arginase	Inactivation du NO pariétal

NO : *nitric oxide*.

– l'endothélialisation des surfaces contact qui a la particularité de réguler la balance anticoagulante/prothrombotique tout en étant parfaitement compatible avec le sang.

Les complications thrombotiques

Des microthromboses sont souvent visibles sur la face « veineuse » des oxygénateurs, comme un caillot sombre adhérent aux surfaces. Lorsqu'elles sont importantes, il peut s'y associer une augmentation des pressions transmembranaires, traduisant une augmentation des résistances. La thrombose de circuit est la complication redoutée, pouvant se manifester par un événement thromboembolique systémique ou une défaillance circulatoire. Cette complication justifie en tant que telle l'anticoagulation systémique des malades. Les circuits imprégnés en cours de développement n'ont pas fait la démonstration de leur supériorité. La longévité du circuit est un facteur de risque de thrombose et doit être prise en compte. Une étude américaine, randomisée et récente, n'a pas mis en évidence d'allongement de la durée de vie des circuits *via* la transfusion en plasma frais congelé systématique (187 vs 131 heures), ni de différence

en termes de complication thrombotique ou hémorragique (*Clinical trial* : NCT01903863).

Les complications hémorragiques

Les complications hémorragiques sont très fréquentes. Les sites de saignement sont nombreux : points de ponctions, sites opératoires, épistaxis et saignements intracrâniens. Le fibrinogène et l'albumine sont adsorbés par les composants biopolymériques des circuits, aboutissant à une agrégation et une dysfonction plaquettaire. Leur activation et leur consommation surviennent dès les premières heures de l'initiation des ECMO. Indépendamment de la baisse des facteurs pro-hémostatiques, l'antithrombine (AT), anticoagulant naturel, diminue de moitié dans les premiers jours chez près de 50 % des patients. Or les déficits en AT sont associés à des résistances à l'héparine et un état prothrombotique pouvant précipiter des complications thrombotiques [5].

L'acquisition d'une pathologie du facteur de Von Willebrandt est maintenant bien décrite dans l'assistance centrifuge de longue durée et liée à la perte d'un grand

nombre de multimères du facteur Willebrandt. Il est intéressant néanmoins de noter que l'administration de desmopressine ou de facteurs Willebrandt isolés ne permet pas de traiter efficacement la coagulopathie et doit être associée à l'administration de plaquettes [6, 7].

Les complications hémolytiques

Ces complications sont liées aux microtraumatismes et au stress pariétal que subissent les hématies à chaque étape du circuit d'ECMO, notamment au niveau de la turbine ; le dépistage doit donc être fréquent et attentif, clinique (hématurie) et biologique (dosage des lactates déshydrogénases [LDH], hémoglobine libre plasmatique, haptoglobine). Sa prise en charge repose sur le changement du circuit. Un taux d'hémoglobine libre supérieur à 50 mg/dl a été indépendamment associé à une surmortalité (aOR = 3,4) dans une étude monocentrique rétrospective [8].

Quels monitorages ?

Le monitoring biologique de l'hémostase est indispensable pour maintenir l'état hémostatique dans une zone efficace tout en limitant les complications liées aux surdosages. La surveillance biologique par mesures itératives est actuellement la règle : temps de thromboplastine (TTP), activité anti-Xa, ACT (*activated clotting times*), temps d'activation partielle de la thromboplastine (aPTT), voire mesure du temps de génération de thrombine. L'étude pilote GATRA va analyser l'impact d'une supplémentation en AT sur la réduction des posologies d'héparine.

Le monitoring fait l'objet de recherches intenses ; le développement de techniques de biologie délocalisée comme la thromboélastographie (TEG) au lit du malade devient réaliste. Une étude pilote italienne (chez des patients sous ECMO veino-veineuse) a montré que son utilisation était faisable et permettait de réduire les doses d'héparine non fractionnée (HNF) [9].

Quelle stratégie d'anticoagulation chez ces patients ?

Le régime d'anticoagulation systémique n'est pas consensuel et varie selon les centres. L'anticoagulation systémique la plus utilisée actuellement est l'HNF. Les objectifs d'anti-Xa sont de 0,3 à 0,7 UI/ml. Pour les centres monitorant l'ACT, les objectifs se situent entre 80 et 220 secondes. La bivalirudine ou l'argatroban, inhibiteurs directs de la thrombine, sont une alternative aux HNF chez les patients présentant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

Les patients anti-coagulés par ces anti-thrombines directs doivent être dans des cibles de temps de thromboplastine partielle activée entre 50 et 60 secondes.

Les résultats récents d'une étude pilote multicentrique australienne, l'étude HELP-ECMO, prouvent la faisabilité de l'administration d'une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) chez des patients tant sous ECMO veino-veineuse que sous ECMO veino-artérielle. Sept études prospectives sont actuellement référencées sur *Clinical Trial*. L'étude BIV-ECMO2 teste spécifiquement l'hypothèse de la supériorité de la bivalirudine sur l'HNF. Les inclusions viennent de débiter ; gageons que les résultats nous permettront d'améliorer nos connaissances.

Conclusion

L'ECMO est une thérapeutique devenue quotidienne en réanimation. L'évolution technologique et notamment les nouveaux composants des circuits d'ECMO font l'objet d'un développement important et permettront à l'avenir de limiter les complications hémorragiques et thrombotiques. Le monitoring biologique des patients sous ECMO reste une priorité. Les nombreuses études actuellement en phase d'inclusion nous apporteront davantage d'information, voire de solution, sur l'optimisation de la stratégie d'anticoagulation et la réduction des complications thromboemboliques et hémorragiques de ces patients. ■

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, *et al*. Venoarterial ECMO for adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019 ; 73 : 698-716.
2. Doymaz S. Anticoagulation during ECMO: the past, present and future. *J Intensive Crit Care* 2018 ; 4 : 12.
3. Keller SP. Management of peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2019 ; 47 : 1235.
4. Ontaneda A, Annich GM. Novel surfaces in extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Front Med* 2018 ; 5 : 321.
5. Mulder MMG. ECMO and anticoagulation: a comprehensive review. *Neth J Crit Care* 2018 ; 26 : 6-13.
6. Mazzeffi M, Hasan S, Abuelkasem E, *et al*. Von Willebrand factor-GPIIb interactions in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019 ; 33 : 2125-32.
7. Rauch A, Susen S, Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome in patients with ventricular assist device. *Front Med* 2019 ; 6 : 7.
8. Omar HR, Mirsaedi M, Socias S, *et al*. Plasma free hemoglobin is an independent predictor of mortality among patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0124034.
9. Panigada ME, Iapichino G, Brioni M, *et al*. Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study. *Ann Intensive Care* 2018 ; 8 : 7.