

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE : 2019

N° 210

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

Mention : D.E.S Anesthésie-Réanimation

PAR

Guillaume TRUMPF

Né le 22 juin 1989 à Strasbourg

---

**DISCORDANCE ENTRE LA MESURE DU TEMPS DE CEPHALINE ACTIVE ET LA MESURE  
DE L'ACTIVITE ANTI-Xa POUR LA SURVEILLANCE DE L'HEPARINOTHERAPIE DES PATIENTS  
SOUS OXYGENATION EXTRACORPORELLE.**

---

Président de thèse : Professeur Paul Michel MERTES

Directeur de thèse : Docteur Gharib AJOB



**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition JUILLET 2019  
Année universitaire 2018-2019

HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
**Directeur général :**  
M. GAUTIER Christophe



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02    Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03    Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01    Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01    Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01    Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02    Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03    Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03    Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / NHC	52.01    Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03    Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02    Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02    Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03    Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03    Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02    Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02    Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02    Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02    Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02    Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01    Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02    Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04    Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	<b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	<b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LANGER Bruno P0091	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	<b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01	Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MASSARD Gilbert P0100	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; <u>Radiothérapie</u> Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatodigestif-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	<b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02	Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : <b>Maladies infectieuses</b>
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 <b>Physiologie</b>
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 <b>Bactériologie-virologie</b> Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : <b>Réanimation</b>
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHA Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*  
BOUSQUET Pascal  
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*  
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*  
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94  
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10  
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16  
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18  
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017  
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02  
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
 BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18  
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15  
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98  
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
 DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
 DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87  
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13  
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016  
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009  
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13  
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04  
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97  
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03  
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18  
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009  
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98  
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011  
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95  
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98  
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011  
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16  
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94  
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10  
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93  
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011  
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009  
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011  
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18  
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95  
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11  
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87  
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009  
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03  
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08  
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08  
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11  
 WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

## REMERCIEMENTS

### **À Gharib AJOB,**

Je te remercie infiniment pour ton aide précieuse et tes conseils avisés pour ce travail de thèse. Je te remercie également pour ton enseignement pendant mon stage en réa cardio. Tu fais partie des médecins qui sont un exemple pour moi.

### **À Xavier DELABRANCHE,**

Je te remercie également pour ton aide et tes conseils pour ce travail de thèse. Je n'ai pas eu la chance d'être ton interne mais j'aurais quand même eu le plaisir d'entendre tes explications sur l'hémostase bien trop compliquées pour moi. C'est un honneur pour moi de te voir siéger dans ce jury de thèse.

### **À Monsieur le Professeur MERTES,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse, vous avez toujours su rester proche, ouvert et attentif avec vos internes.

### **À Monsieur le Professeur POTTECHER,**

Tu me fais l'honneur de siéger dans ce jury de thèse. Je te remercie de m'avoir accueilli dans ton service où j'ai grandi et entretenu ma passion pour l'anesthésie-réanimation.

### **À Monsieur le Professeur KINDO,**

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à notre spécialité. Nous avons eu l'occasion de nous croiser pendant mon stage en réanimation cardiovasculaire, vous avez toujours su être disponible et pédagogue lors de nos contacts. Je vous remercie d'avoir accepté mon invitation à ce jury de thèse.

**À mes parents,**

Je vous remercie de m'avoir transmis toutes vos belles valeurs, pour votre soutien sans faille pendant ces longues années et pour l'amour inconditionnel que vous me portez.

**À mes grands-parents et arrière grands-parents,**

A Mamy qui a toujours eu un amour débordant pour nous. A Grand-maman pour sa gentillesse exemplaire et que je n'aurais jamais battu au scrabble.

**À Grand-papa et Mamé Anna,**

Vous avez été les premiers à m'encourager dans cette voie. J'aurais aimé vous rendre fier.

**À Sophie et Alexandre,**

On s'est toujours disputé autant que l'on s'aime. Pour tous ces moments que l'on a partagés et à ceux qui sont à venir.

**À Marc Antoine,** notre famille ne serait pas la même sans toi.

**Gauthier,** merci pour cette amitié et ces sept années que nous avons partagé à l'hôpital comme à l'autre bout du monde. Tu as toujours été présent dans les bons comme dans moments difficiles.

**Paul et Anaïs,** merci pour cet incroyable 1<sup>er</sup> semestre à Mulhouse et pour notre amitié sincère qui dure malgré l'éloignement.

**Antoine,** merci pour ton amitié et ton humour si particulier.

**François et Matthieu,** je suis heureux de vous avoir à mes côtés pendant (au moins) ces 2 prochaines années.

**Morgan et Joseph,** à tous ces moments de « franche camaraderie » et ceux à venir.

**À Louis,** pour ton paternalisme envers le jeune et naïf médecin que je suis !

À **Thierry**, on s'est mutuellement subi pendant 1 an mais ça a toujours été un plaisir de travailler à tes côtés.

À **Jean Pierre**, l'internat est fini et pourtant je n'ai toujours pas grandi dans ma tête. Merci de m'avoir supporté.

À **Benjamin**, ton exigence m'a toujours poussé à faire mieux. Merci.

À **Elisabeth GAERTNER**, pour votre gentillesse et votre bienveillance. C'est avec plaisir et fierté que je travaille à vos côtés.

**Au personnel de la réanimation chirurgicale de Hautepierre**, ils et elles se reconnaitront. Pour tous ces fous rires, pour votre aide dans les moments difficiles et pour votre bonne humeur. C'est avec le cœur lourd que j'ai quitté votre service.

À **Alain**, pour cet enseignement je dois te remercier... Maître Meyer ! Ta passion pour ton métier est contagieuse.

À **Anne et Guy**, j'ai toujours été admiratif de votre calme dans les situations les plus critiques. Apprendre à vos côtés était une chance.

À **Henry**, pour tes topos de 3h du matin et tes blagues belges.

À tous ceux qui pendant ces 5 ans ont su me transmettre leur savoir avec patience, gentillesse.

**À Camille**, à nos vies que nous partageons depuis deux ans, pour ton soutien, ta douceur et ton amour. À notre avenir...

Avec tout mon amour

## SÉRMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## ABRÉVIATIONS

AT	Antithrombine
AVC	Accident vasculaire cérébral
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
ECLS	ExtraCorporeal Life Support / support vital extracorporel
ECMO	ExtraCorporeal Membrane Oxygenation / oxygénation extracorporelle sur membrane
ECMO VA	veino-artérielle
ECMO VV	veinoveineuse
ELSO	Extracorporeal Life Support Organisation
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IMC	Index de masse corporelle
INR	International Normalised Ratio
IVSE	Intraveineux à la seringue électrique
PF4	Platelet Factor 4/ facteur 4 plaquettaire
TCA/aPTT	Temps de céphaline activée / activated Partial Thromboplastin Time
TF	Tissue Factor / facteur tissulaire
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor / inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
TM	Thrombomoduline
TNF	Tumor Necrosis Factor / facteur de nécrose des tumeurs
TP/PT	Taux de prothrombine / Prothrombin Time

# TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION .....	25
2.	MISE AU POINT .....	28
2.1	L'hémostase en quelques mots.....	28
2.2	Activation de la coagulation sous ECMO.....	30
2.2.1	Activation de la voie extrinsèque .....	30
2.2.2	Activation de la voie intrinsèque .....	31
2.2.3	L'activation de la fibrinolyse.....	32
2.2.4	La réponse inflammatoire .....	32
2.2.5	Le rôle des érythrocytes .....	33
2.2.6	L'Antithrombine .....	33
2.2.7	Le Glycocalyx .....	33
2.3	Risque thrombotique sous ECMO .....	34
2.3.1	Les thromboses de circuit.....	34
2.3.2	Les thromboses systémiques .....	35
2.4	L'anticoagulation par héparine non fractionnée.....	35
2.5	Méthodes de surveillance d'une héparinothérapie.....	36
2.5.1	Généralités sur les temps de coagulation .....	36
2.5.2	Surveillance par mesure du temps de céphaline activée.....	38
2.5.3	Surveillance par mesure de l'activité anti-Xa.....	39
2.6	La littérature actuelle .....	39

2.6.1	Les études sur l'ECMO .....	39
2.6.2	Autres études .....	40
3.	PATIENTS ET MÉTHODES .....	41
3.1	Caractéristiques de l'étude .....	41
3.2	Populations.....	41
3.2.1	Critères d'inclusion .....	41
3.2.2	Critères d'exclusion .....	41
3.3	Données recueillies .....	41
3.4	Objectifs de l'étude .....	42
3.4.1	Objectif principal .....	42
3.4.2	Objectifs secondaires .....	42
3.5	Critères de jugement.....	42
3.5.1	Principal .....	42
3.5.2	Secondaires .....	43
3.6	Méthodes statistiques.....	43
4.	RÉSULTATS.....	44
4.1	Description de la population étudiée .....	44
4.2	Résultat principal : La corrélation entre le temps de céphaline activée et l'activité anti-Xa	45
4.3	Résultats secondaires : .....	46
4.3.1	Incidence de la discordance TCA-ratio/activité anti-Xa dans la population.....	46
4.3.2	Facteurs influençant la discordance entre le TCA-ratio et l'activité anti-Xa .....	46

4.3.3	Comparaison entre la survenue d'un événement thromboembolique et la présence d'une discordance entre la mesure du TCA-ratio et la mesure de l'activité anti-Xa .....	49
4.3.4	L'influence de l'activité anti-Xa, du TCA-ratio, des D-dimères et de l'Antithrombine sur la survenue d'un événement thromboembolique .....	50
5.	DISCUSSION .....	54
5.1	Nos résultats.....	55
5.2	Limites de l'étude .....	63
5.3	Perspectives.....	64
5.4	Des alternatives thérapeutiques à l'héparine ? .....	64
6.	CONCLUSION .....	66
7.	BIBLIOGRAPHIE.....	68

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I.</b> Incidence des complications thromboemboliques sur 10 982 ECMO VA chez l'adulte selon le rapport de l'ESLO 2017-----	34
<b>Tableau II.</b> Caractéristiques de la population étudiée-----	44
<b>Tableau III.</b> Analyse descriptive de l'activité anti-Xa et du TCA-----	45
<b>Tableau IV.</b> Analyse univariée : corrélation du TCA en fonction de l'activité anti-Xa-----	45
<b>Tableau V.</b> Variables qualitatives : Proportion des couples TCA-Anti-Xa discordants parmi l'ensemble des couples mesurés-----	46
<b>Tableau VI.</b> Analyses univariées : facteurs influençant la discordance TCA – Anti-Xa-----	48
<b>Tableau VII.</b> Analyses multivariées : facteurs influençant la discordance TCA-Anti-Xa -----	49
<b>Tableau VIII.</b> L'influence de l'activité anti-Xa, du TCA-ratio, de l'antithrombine, des D-dimères et de la numération plaquettaire sur la survenue d'un événement thromboembolique -----	50

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Représentations schématiques de la coagulation et des voies de régulation-----	29
<b>Figure 2.</b> Représentation schématique de la fibrinof ormation et de la fibrinolyse et sa régulation ---	30
<b>Figure 3.</b> Activation de la coagulation chez le patient sous ECMO -----	30
<b>Figure 4.</b> Résumé de l'activation de la réponse inflammatoire et hémostatique chez le patient sous ECMO -----	32
<b>Figure 5.</b> Temps de coagulation-----	37
<b>Figure 6.</b> Corrél ation entre la mesure du temps de céphaline activée et la mesure de l'activité anti-Xa -----	45
<b>Figure 7.</b> Proportion de couples TCA et Anti-Xa discordants -----	46
<b>Figure 8.</b> Analyses univariées entre les couples TCA – Anti-Xa discordants et les facteurs : AT, D-dimères, Fibrinogène, Plaquettes, TP, Facteur V et Bilirubine totale. -----	48
<b>Figure 9.</b> Évolution des activités anti-Xa moyennes en fonction du temps et en fonction des groupes ayant eu un événement thromboembolique et indemne d'un événement thromboembolique-----	50
<b>Figure 10.</b> Évolution des TCA-ratio moyens en fonction du temps et en fonction des groupes ayant eu un événement thromboembolique et indemne d'un événement thromboembolique -----	51
<b>Figure 11.</b> Évolution des valeurs moyennes de l'antithrombine en fonction du temps et en fonction des groupes ayant eu un événement thromboembolique et indemne d'un événement thromboembolique -----	51
<b>Figure 12.</b> Évolution des taux moyens de D-dimères en fonction du temps et en fonction des groupes ayant eu un événement thromboembolique et indemne d'un événement thromboembolique-----	52
<b>Figure 13.</b> Évolution de la numération plaquettaire moyenne en fonction du temps et en fonction des groupes ayant eu un événement thromboembolique et indemne d'un événement thromboembolique.-----	53
<b>Figure 14.</b> Les taux moyens de D-dimères en fonction du temps sur une cohorte plus importante---	62

# 1. INTRODUCTION

Les progrès dans la compréhension de la physiologie des fonctions vitales et dans le développement de « machines » capables de suppléer toute ou partie de la fonction de certains organes dans les années mil neuf cent cinquante ont permis l'émergence de ce que nous nommons « réanimation » et que d'autres nomment « soins critiques ». Le terme de « réanimation », créé par Hamburger en 1954, ne doit pas être confondu avec celui de « ressuscitation » ; le premier correspond à l'« ensemble des gestes thérapeutiques destinés à conserver un équilibre humoral aussi proche que possible de la normale » alors que le second au fait de « ramener de la mort à la vie ». Les années cinquante virent ainsi le développement du ventilateur artificiel, du rein artificiel et enfin de la machine cœur-poumon de Gibbon utilisée pour la première fois avec succès chez l'homme en 1953 après plus de 25 ans de recherche. D'abord limitée au bloc opératoire, la circulation extracorporelle avec oxygénateur va bientôt arriver dans les services de réanimation, sans succès franc jusque dans les années quatre-vingt-dix en raison de contraintes techniques (hémolyse, inflammation, saignements, etc.). Des progrès dans les biomatériaux et le développement de pompes rotatives à la place des pompes à galet vont alors permettre une utilisation prolongée dans des conditions optimisées.

L'utilisation de circuits extracorporels comme l'ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) aussi appelé ECLS (ExtraCorporeal Life Support) est devenue une thérapie courante dans les services de réanimations depuis le début des années deux mille. L'ECMO est indiquée dans les défaillances cardiaques (ECMO veino-artérielle – VA) et les défaillances pulmonaires (ECMO veinoveineuse – VV). L'utilisation de l'ECMO VV a connu une augmentation importante depuis 2009 avec la pandémie de grippe H1N1 (1). L'ECMO VA est de plus en plus utilisée depuis 2013.

Malgré cela, la mortalité intrahospitalière sous ECMO reste très élevée avec 59% pour l'ECMO VV et 66% pour l'ECMO VA (2). Les complications les plus fréquentes restent les complications

hémorragiques et thromboemboliques ; les complications hémorragiques sont de l'ordre de 20 à 60% (hémorragies aux points de ponction et/ou de canulation, hémothorax, hémomédiastin, hémorragies cérébrales, digestives, trachéobronchiques et/ou ORL) et les complications thromboemboliques sont de l'ordre de 13% (emboles vasculaires systémiques périphériques, thrombus intracardiaques, AVC ischémiques, thromboses de filtres) (3). Ces complications sont propres aux circulations extracorporelles.

Comme tous les systèmes artificiel, l'ECMO expose le sang à une grande surface artificielle non endothélialisée (canules, filtre, pompe) ce qui active l'inflammation et le système de coagulation menant à un état prothrombotique. L'activation de la coagulation a été diminuée par le développement de nouvelles fibres creuses d'oxygénateur et de canules préhéparinées ou biocompatibles « superhydrophobes ». L'activation continue de la coagulation peut mener, par la consommation des plaquettes et des facteurs de la coagulation, à un changement du statut hémostatique du patient sur le versant hémorragique. Ce phénomène correspond à une lente coagulopathie intravasculaire disséminée très bien décrite dans le sepsis (4). Le statut du patient joue également un rôle important dans le risque thrombotique notamment dans les processus inflammatoires comme le sepsis, les maladies auto-immunes mais également les pathologies obstétricales ou le polytraumatisme.

Cette activation intense de la coagulation explique la nécessité d'une anticoagulation curative des patients sous ECLS. L'anticoagulation la plus fréquente à travers le monde des patients sous ECLS est une anticoagulation par héparine non fractionnée en intravasculaire à la seringue électrique. Certains centres utilisent d'autres molécules comme l'Argatroban qui agit par une inhibition directe de la thrombine tout comme la Bivalirudine.

L'utilisation d'une anticoagulation par héparine non fractionnée en perfusion continue chez un patient avec un risque hémorragique élevé nécessite une surveillance rapprochée du niveau d'anticoagulation. Actuellement, deux méthodes de monitoring sont proposées en routine pour

surveiller une héparinothérapie : la mesure du temps de céphaline activée et la mesure de l'activité anti-Xa ; les autres méthodes d'exploration de l'hémostase sont difficiles à mettre en œuvre en routine (génération de thrombine) ou n'ont pas apporté de bénéfice (thromboélastométrie rotative) et ne sont pas recommandées.

Il a été constaté dans la pratique quotidienne des médecins de la réanimation chirurgicale cardiovasculaire du Nouvel Hôpital Civil à Strasbourg une discordance entre la mesure du temps de céphaline activée et la mesure de l'activité anti-Xa. Cette discordance constatée était le plus souvent un allongement significatif du temps de céphaline activée associée à une activité anti-Xa infrathérapeutique. Cette discordance est problématique dans la prise en charge d'un patient sous ECLS. En effet, les événements hémorragiques ont une morbi-mortalité importante, notamment dans le contexte de chirurgie cardiaque, et sont très coûteux (produits sanguins labiles, produits dérivés du sang, actes chirurgicaux) et les événements thromboemboliques sont systématiquement très lourds de conséquences notamment les AVC ischémiques.

La littérature retrouve également une discordance importante entre la mesure du temps de céphaline activée et la mesure de l'activité anti-Xa (5–9).

Nous avons réalisé une étude en mesurant la corrélation entre la mesure du temps de céphaline activée et l'activité anti-Xa puis chercher les facteurs biologiques pouvant expliquer cette discordance. Enfin nous avons comparé ces 2 méthodes de monitoring selon la présence ou non d'événements thromboemboliques.

## 2. MISE AU POINT

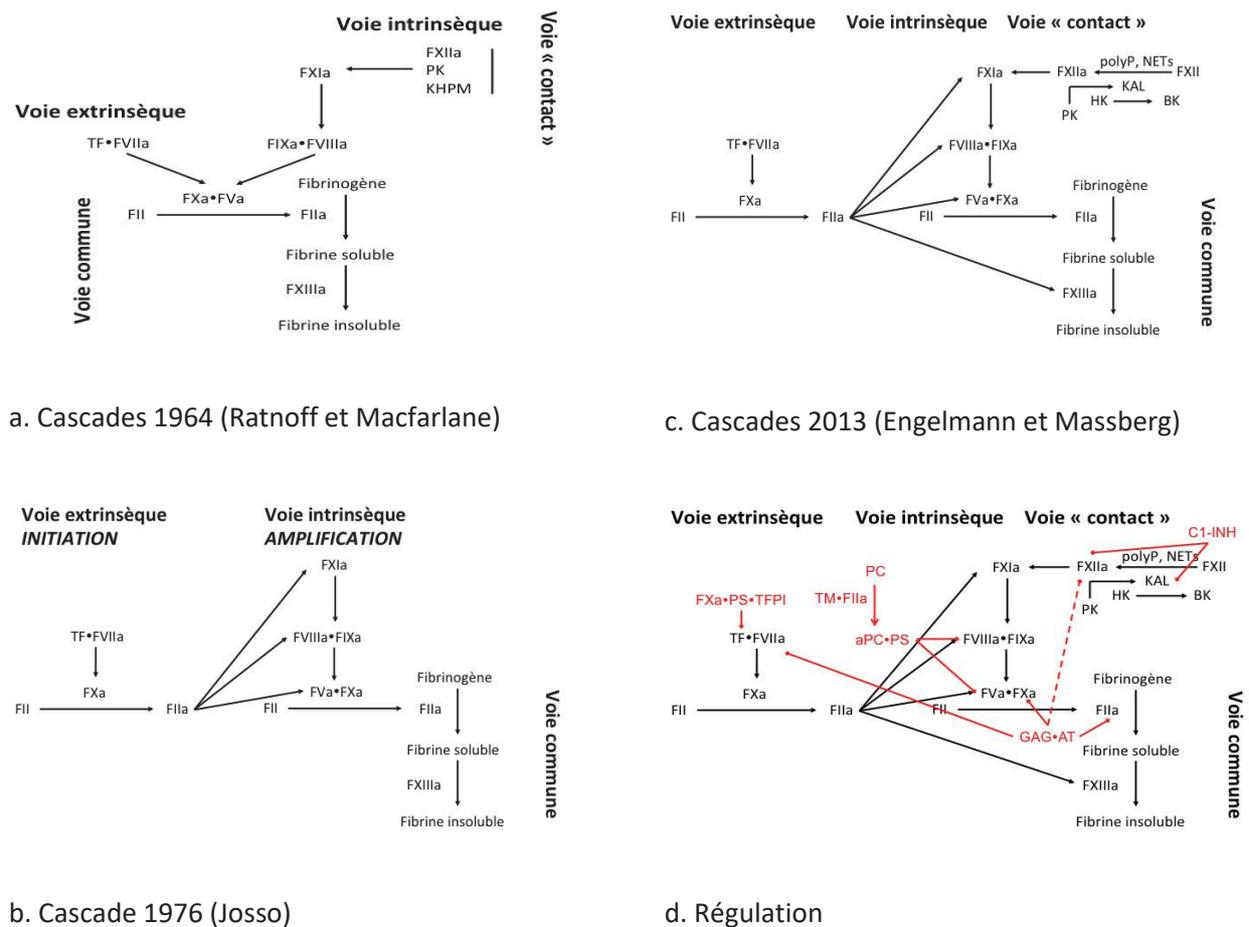
### 2.1 L'hémostase en quelques mots

Exposer la physiologie de l'hémostase n'est pas l'objet de ce travail, mais il est nécessaire de revenir sur quelques notions élémentaires pour comprendre le problème de l'anticoagulation en général – et en particulier dans une situation complexe telle que l'anticoagulation des patients présentant un dispositif d'assistance circulatoire avec d'une part un risque de thrombose en cas d'insuffisance (avec dysfonction du dispositif et/ou embolies systémiques) et d'autre part un risque hémorragique en cas d'excès.

L'hémostase est un processus complexe faisant appel à des éléments cellulaires (cellules endothéliales et cellules circulantes – plaquettes, monocytes mais aussi neutrophiles et hématies), des protéines et des conditions de flux. La fonction la plus connue de l'hémostase est d'assurer la fluidité du sang dans les vaisseaux et de mettre en jeu des interactions cellulaires et moléculaires pour mettre fin à un saignement en cas de brèche vasculaire puis d'assurer la réparation et la reperméabilisation du vaisseau lésé. À côté de cette « mission », l'hémostase est également impliquée dans la lutte contre les agents pathogènes et dans la cicatrisation. Tout déséquilibre – quelle qu'en soit l'origine – va aboutir à une augmentation du risque thrombotique ou du risque hémorragique mais aussi à une altération d'un système de défense contre l'agression.

Très schématiquement, on peut diviser la réponse hémostatique en trois phases : initiation, amplification et fibrinolyse. La perception de l'hémostase évolue au fil de la compréhension des mécanismes physiologiques et physiopathologiques. Le premier schéma « en cascade » date des années soixante et découle directement des tests disponibles : temps de prothrombine (TP) et temps de céphaline activé (TCA) – temps qui demeurent la base de l'exploration de l'hémostase ! – avec une voie extrinsèque initiée par le facteur tissulaire (TF) et une voie intrinsèque initiée par une « phase contact » que personne ne connaît... (Figure 1a). Dès 1976, Josso met en évidence une boucle d'amplification par la thrombine qui active directement le facteur XI – mais qui a pour inconvénient

(majeur) de « perdre la phase contact » (Figure 1b). De plus, ce schéma s'intègre mal avec les tests (TP et TCA) et ne s'impose pas. Enfin, au début des années deux mille, on découvre (enfin !) des activateurs de la « phase contact » avec d'une part la découverte de la NETose et du rôle des polyphosphates (plaquettaires ou bactériens) et d'autre part les matériaux au contact du sang (Figure 1c). Parallèlement, des voies de régulation ont été mises en évidence représentées par le TFPI (bloquant l'initiation en inhibant l'activation de FVII par TF), l'antithrombine (permettant la focalisation de la réaction en inhibant la thrombine circulante et surtout au contact des cellules endothéliales non lésées et porteuses du glycocalyx) et enfin la thrombomoduline (TM) activant le système protéine C/protéine S (bloquant l'amplification en inhibant FVa et FVIIIa) (Figure 1d).



**Figure 1.** Représentations schématiques de la coagulation et des voies de régulation



l'immobilisation et l'adhésion des plaquettes et des neutrophiles d'une part, et l'expression massive de facteur tissulaire et de phospholipides anioniques d'autre part avec perte du glycocalyx (et donc de l'antithrombine liée). Ceci va aboutir à une activation de la génération de thrombine initiée par le facteur tissulaire et supporté par la « tenase extrinsèque » (TF/FVIIa) (Figures 1c et 3).

### 2.2.2 Activation de la voie intrinsèque

L'activation de la coagulation se fait dès que le sang entre en contact avec la surface artificielle du circuit d'ECMO. Les protéines du sang (principalement l'albumine et le fibrinogène) « se collent » à la surface du circuit. Secondairement, la thrombospondine, la fibronectine, le facteur von Willebrand et même les IgE se lient aux protéines fixées à la surface du circuit (11). Cet amas protéique sert d'ancre aux plaquettes. De plus, les plaquettes vont interagir avec le facteur von Willebrand qui lui est activé par les forces de cisaillement et le flux sanguin turbulent. Les plaquettes activées vont se fixer aux dépôts de fibrinogène *via* le récepteur GPIIb/IIIa et amplifier la coagulation en exposant du facteur XI qui sera activé par la thrombine (FIIa) déjà générée et devenir le support de l'activation de FIX pour constituer la « tenase intrinsèque » (FIXa/FVIIIa).

Le contact avec le circuit de l'ECMO induit également une activation de la voie intrinsèque (phase de contact). Le facteur XII, le facteur XI, le Kininogène de haut poids moléculaire et la Prékallikréine sont activés par la surface exogène qu'est le circuit d'ECMO. Le facteur XII se lie à la surface est converti en facteur XII activé qui lui clive la Prékallikréine pour libérer la Kallikréine. La Kallikréine clive à son tour le Kininogène de haut poids moléculaire pour libérer la bradykinine (Figure 1c).

Cette cascade va activer la phase contact (également appelée à tort « voie intrinsèque ») de la coagulation mais également une réponse immunitaire par l'activation du complément, une réponse inflammatoire par le système des Kallikréines. (14)

L'ensemble de cette réaction permet l'activation la cascade de la coagulation telle que nous la comprenons aujourd'hui jusqu'à l'activation du facteur X permettant la production importante de

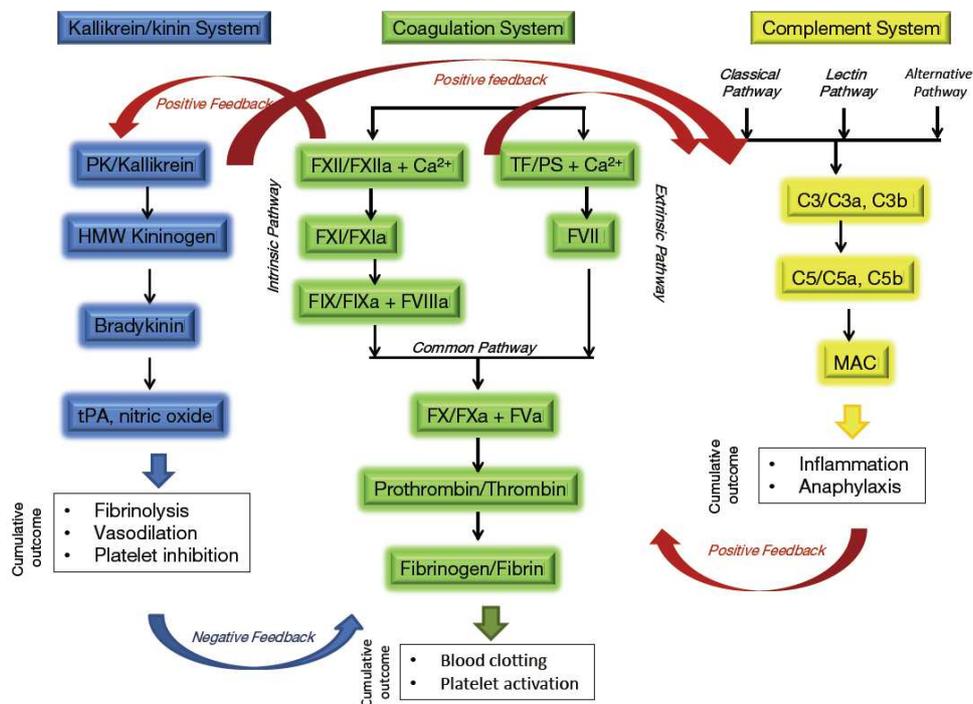
thrombine qui va cliver le fibrinogène en fibrine soluble secondairement stabilisée et rendu insoluble par le facteur XIII activé (12,13).

### 2.2.3 L'activation de la fibrinolyse

À côté de cette activation majeure de la coagulation, la fibrinolyse est également activée afin de garder localiser la formation du clou plaquettaire. Le reflet de cette fibrinolyse peut être mesuré par le dosage des D-dimères qui va augmenter de manière constante (Figure 2).

### 2.2.4 La réponse inflammatoire

Suite à l'activation de la coagulation par l'intermédiaire des plaquettes et de la phase de contact, on observe une réponse pro-inflammatoire, qui implique des monocytes et des polynucléaires neutrophiles, 30 minutes après l'initiation de l'ECMO. Les cellules immunitaires se fixent à la surface du circuit et synthétisent des cytokines (TNF $\alpha$  et interleukine6 – IL-6) stimulant les cellules endothéliales à dé-encrypter et à synthétiser du facteur tissulaire et donc contribuent à la formation de thrombine *via* le facteur VII par la voie extrinsèque (15).



**Figure 4.** Résumé de l'activation de la réponse inflammatoire et hémostatique chez le patient sous ECMO (16)

### 2.2.5 Le rôle des érythrocytes

L'hémolyse induite par l'ECMO génère de l'hémoglobine libre qui favorise l'interaction plaquettes – facteur von Willebrand ce qui induit une réponse procoagulante (17). À l'opposé, l'anémie liée à l'hémodilution et à l'hémolyse contribue à une prévention du risque thrombotique en diminuant les interactions cellulaires et moléculaires qui surviennent essentiellement au contact de l'endothélium.

### 2.2.6 L'Antithrombine

Indépendamment de la baisse globale des facteurs de la coagulation, l'antithrombine diminue dans les premiers jours dans 50% des cas puis se normalise secondairement. En effet, l'AT est une protéine dite de la « phase négative », c'est-à-dire que son gène est réprimé au cours de l'inflammation. Ce déficit en AT est associé à une diminution du pouvoir antithrombotique de l'endothélium (par l'intermédiaire des glycosaminoglycanes du glycocalyx) et une héparinorésistance ; ceci se traduit globalement par un état hémostatique prothrombotique qui peut mener à des événements thromboemboliques dans les premiers jours de traitement par ECMO (18,19).

La variation de protéines C et S sous ECMO sont beaucoup moins décrits dans la littérature.

### 2.2.7 Le Glycocalyx

Le glycocalyx a un rôle propre dans la balance hémostatique avec la présence d'un certain nombre de molécules anticoagulantes au sein même du glycocalyx (Glycosaminoglycanes, Antithrombine, Héparine cofacteur II, thrombomoduline, et l'inhibiteur du facteur tissulaire) qui contribuent au caractère thromborésistant de l'endothélium sain (20,21). Koning *et al.* ont montré une diminution de la densité du glycocalyx après l'initiation d'une circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque et qui persiste en postopératoire contrairement aux patients n'ayant pas eu de circulation extracorporelle qui gardent un glycocalyx intact. (21)

## 2.3 Risque thrombotique sous ECMO

Il faut différencier les thromboses de circuits, ayant la plupart du temps (sauf les thromboses de canules artérielles) des conséquences sur le fonctionnement de l'oxygénateur – donc sur les échanges gazeux et l'équilibre acido-basique –, des thromboses systémiques qui ont des conséquences directes sur le patient.

Certaines thromboses sont volumineuses et cliniquement parlantes, mais beaucoup de thromboses ne sont pas détectées car elles sont sans conséquence sur le fonctionnement de l'ECMO ou non cliniquement parlantes.

**Tableau I.** Incidence des complications thromboemboliques sur 10 982 ECMO VA chez l'adulte selon le rapport de l'ESLO 2017

	Nombre déclaré	Pourcentage déclaré
<b>Thrombose de l'oxygénateur</b>	902	8,2%
<b>Autres thromboses de circuit</b>	797	7,3%
<b>AVC ischémiques</b>	418	3,8%

### 2.3.1 Les thromboses de circuit

Les thromboses de circuits se produisent généralement pendant les périodes de bas débit et/ou lors d'une trop faible anticoagulation systémique et suite à l'ensemble des modifications hémostatiques décrites ci-dessus. L'ELSO (ExtraCorporeal Life Support Organisation) rapporte que dans 20% des cas le circuit ou des composants de l'ECMO sont changés suite à la présence de thrombi dans ces derniers (22).

Les caillots peuvent se trouver partout dans le circuit, mais préférentiellement dans les zones de stase ou de flux turbulents et plus couramment du côté veineux (avant la pompe). Une extension du caillot associée à une hémolyse significative se solde généralement par un changement du circuit.

Une altération de l'oxygénation (hypoxémie et hypercapnie) par l'ECMO, une hémolyse, une coagulopathie de consommation (thrombopénie et hypofibrinogénémie) et une augmentation des D-Dimères sont des facteurs indiquant la thrombose de l'oxygénateur (23).

### 2.3.2 Les thromboses systémiques

Une étude monocentrique sur une série d'adultes ayant eu une ECMO après une chirurgie cardiaque, retrouve, lors des autopsies des patients décédés, des complications thromboemboliques non reconnues cliniquement (telle que des thromboses veineuses, des embolies systémiques, des AVC ischémiques et des infarctus mésentériques) chez près de la moitié des patients (24). Plus la durée de l'ECMO est importante plus l'incidence des événements thromboemboliques est élevée (25).

Les embolies systémiques responsables des AVC sont extrêmement lourdes de conséquence avec une mortalité à 77% selon l'ELSO (22).

## 2.4 L'anticoagulation par héparine non fractionnée

L'anticoagulation par héparine non fractionnée avec une administration intraveineuse continue à la seringue électrique est la référence actuelle dans la prise en charge des patients sous ECLS. En effet les caractéristiques de l'héparine non fractionnée en font une molécule de choix.

L'héparine non fractionnée agit par sa fixation sur l'antithrombine et augmente son activité anticoagulante naturelle d'un facteur 1000. L'antithrombine appartient à la famille des Serpines en inhibant des sérines protéases et agit principalement sur la thrombine (FIIa) et sur FXa ; elle agit également sur les formes activées des facteurs IX, XI et XII (FIXa, FXIa et FXIIa).

La pharmacocinétique de l'héparine non fractionnée en fait également un médicament maniable chez les patients à risque hémorragique élevé. Sa demi-vie plasmatique est dose dépendante et de l'ordre de 60 à 120 minutes. L'héparine non fractionnée est neutralisée par de nombreux facteurs (facteur plaquettaire 4 – PF4, le fibrinogène et le système réticulo-endothélial) et est éliminée par

captation cellulaire ; seul le surplus est éliminé par les reins, donc les reins n'interviennent pas dans l'élimination de l'héparine non fractionnée aux doses dites « normales ».

L'héparine peut être reversée par l'utilisation de sulfate de protamine qui forme avec l'héparine une paire ionique stable dépourvue d'activité anticoagulante (alors que la protamine seule a eu une action anticoagulante propre faisant craindre les surdosages).

## 2.5 Méthodes de surveillance d'une héparinothérapie

La division de la cascade de la coagulation en voie intrinsèque, extrinsèque et commune n'a que peu de validité *in vivo* mais reste un concept utile pour décrire le fonctionnement des dosages biologiques.

### 2.5.1 Généralités sur les temps de coagulation

L'étude de l'hémostase repose sur des tests chronométriques développés entre les années quarante et les années soixante. Ils correspondent à la mesure du temps de formation d'un caillot de fibrine à partir de plasma décalcifié pauvre en plaquettes après ajout d'un agoniste et de calcium. Ces temps ne correspondent à aucune réalité *in vivo* !

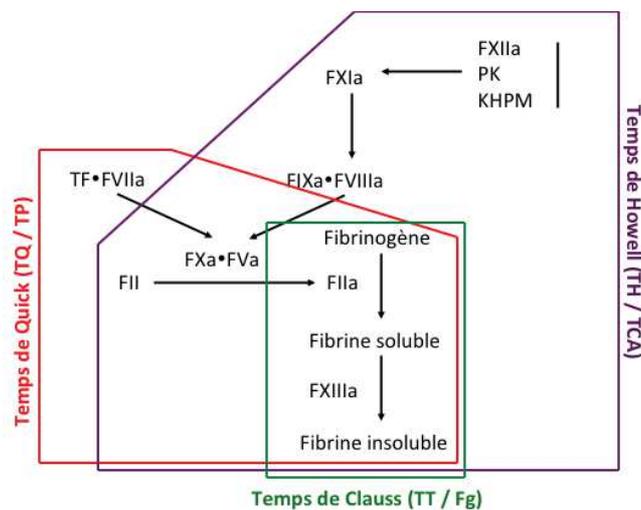
La qualité de l'analyse est très dépendante des conditions de prélèvement, d'acheminement et de préparation de l'échantillon (conditions pré-analytiques).

Le prélèvement se fait idéalement par ponction veineuse directe sur une grosse veine sans utilisation d'un garrot et en rejetant les 10 premiers millilitres de sang. Lorsque le prélèvement est réalisé sur une ligne artérielle, il est nécessaire de purger la ligne de 10 à 15 mL à l'aide d'une seringue ou d'un tube « sec ». Le prélèvement sanguin se fait sur du citrate 0,109 M liquide, mélangé dans une proportion de 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang (pour un hémocrite compris entre 35 et 55%) par retournement doux une dizaine de fois (et non agitation) ; le citrate complexe le calcium et inhibe ainsi l'assemblage des facteurs de coagulation. Le tube doit alors être acheminé à température ambiante (et jamais sur glace) le plus rapidement possible – dans l'heure – au

laboratoire sans être agité (proscrire les systèmes pneumatiques). Le prélèvement est centrifugé pendant 15 min. à 1500 x g pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes (PPP) ; idéalement, il serait souhaitable de réaliser une seconde centrifugation de 15 min. à 1500 x g du plasma obtenu après décantation – cette étape n’est le plus souvent pas réalisée en routine.

L’analyse proprement dite consiste à incuber le plasma à 37°C en présence d’un agoniste et d’un substitut phospholipidique pour supporter l’assemblage des facteurs de coagulation, puis de déclencher un chronomètre au moment de l’ajout de calcium. Le chronomètre est arrêté lors de la détection de la formation d’un caillot. Historiquement, la détection se faisait à l’œil ; actuellement, deux techniques de détection sont utilisées selon le type d’automate, soit la turbidimétrie (opacification du milieu), soit un contact électromagnétique (bille oscillante). La technique de mesure influe sur le résultat avec de possibles interférences en turbidimétrie en fonction de la lipémie ou d’une coloration du plasma (hémolyse, hyperbilirubinémie) (26).

Le résultat est rendu en secondes et est comparé à un témoin établi à partir d’un pool de plasmas issus de dons de sang le plus souvent (TP, TCA) ou à un étalon international (INR). Il est à noter que le dosage du fibrinogène « fonctionnel » est également réalisé de manière chronométrique avec conversion à partir d’une gamme standard (Figure 5).



**Figure 5.** Temps de coagulation. Voie extrinsèque : TP/TQ (Aggeler, 1946) ; voie intrinsèque : TH/TCA (Proctor, 1961) ; fibrinogène : TT/Fg (Clauss, 1957)

### 2.5.2 Surveillance par mesure du temps de céphaline activée

Le temps de céphaline activée (TCA) ou aPTT (activated Partial Thromboplastin Time) mesure l'activité des voies « intrinsèque » et commune de la coagulation (Figure 5). Il a été initialement décrit par Proctor en 1961.

Ce test repose actuellement sur l'ajout d'un phospholipide (céphaline) en remplacement des phospholipides plaquettaires et d'un activateur de contact (le kaolin ou de la silice micronisée ou encore de l'acide ellagique). En fonction des réactifs utilisés, le TCA « normal » (c'est-à-dire issu d'un pool de plasma de donneurs sains) varie entre 20 s et 45 s ; en France, les réactifs utilisés correspondent le plus souvent à un TCA de l'ordre de 30-33 s. Le résultat est rendu en s et en ratio par rapport au TCA de pool (TCA-ratio). On considère que le TCA est allongé au-delà d'un TCA-ratio de 1,2 (correspondant à un allongement de 8 s environ). À l'opposé, un TCA-ratio inférieur à 0,9 (raccourcissement de 3-4 s) peut correspondre à une activation de l'hémostase in-vitro (artefact lié à de mauvaises conditions pré-analytiques) ou au contraire *in vivo* (génération massive de thrombine au cours d'un épisode thrombotique ou à la phase initiale d'un épisode hémorragique) ; dans tous les cas il est indispensable de réaliser un nouveau prélèvement en se conformant strictement aux recommandations pré-analytiques (ponction veineuse directe, tube acheminé dans l'heure, double centrifugation).

Le TCA est sensible à l'héparine non fractionnée mais peu aux héparines de bas poids moléculaire. Sous héparine, le TCA est également influencé par la concentration de facteurs mais aussi par l'éventuelle libération de PF4 par les plaquettes dans le tube de prélèvement. Cette libération dépend de la durée entre prélèvement et centrifugation et est aggravée par l'agitation. Idéalement, ce délai ne doit pas dépasser une heure et le résultat ne devrait plus être rendu s'il dépasse deux heures ! Il est possible d'améliorer l'analyse en utilisant des « protecteurs » plaquettaires dans le tube, il s'agit des tubes « CTAD » pour citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole, qui permettent une analyse dans les 4 voire 6 heures. Leur coût est plus élevé (0,62 € contre 0,34 €).

### 2.5.3 Surveillance par mesure de l'activité anti-Xa

La mesure de l'activité anti-Xa n'est pas une mesure du statut hémostatique du patient mais seulement une mesure de la quantité d'héparine dans le sang du patient. La mesure de l'activité anti-Xa est un test chromogène en une étape. On ajoute à l'échantillon sanguin du patient du facteur X activé et un substrat que FXa peut transformer en composé coloré. La vitesse d'apparition de la coloration dépend de l'inactivation du FXa par le complexe AT-héparine. Le résultat est exprimé en U anti-Xa/mL présente dans l'échantillon du patient. L'avantage de la mesure de l'activité anti-Xa par rapport au TCA est donc qu'elle n'est ni influencée par la variation en protéines inflammatoires comme le facteur VIII ou le fibrinogène, ni par les déficits en facteur, ni par les anticoagulants lupiques circulants. Ce test étant chromogène des anomalies biologiques telles que l'hyperbilirubinémie peuvent interférer avec l'interprétation du résultat. Les mesures de l'activité anti-Xa au CHU de Strasbourg ne comportent pas d'ajout d'AT exogène.

## 2.6 La littérature actuelle

### 2.6.1 Les études sur l'ECMO

La publication de Arnouk *et al.* n'étudie pas la corrélation entre le TCA-ratio et l'activité anti-Xa mais la corrélation entre les doses d'héparines et le TCA ou l'activité anti-Xa et analyse l'incidence des événements thromboemboliques. Les résultats de cette étude retrouvent une faible corrélation entre les doses cibles d'héparine et le TCA ( $r = 0,106$ ) et une corrélation modérée entre les doses cibles d'héparine et l'activité anti-Xa ( $r = 0,414$ ). Dans un second temps les événements thromboemboliques ont été évalués. Les patients ayant eu un événement thromboembolique majeur avaient une activité anti-Xa statistiquement plus basse que le groupe indemne (0,09 [0,06-0,25] vs. 0,36 [0,26-0,44] UI/mL ;  $p = 0,03$ ) alors qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le TCA du groupe ayant présenté un événement thromboembolique et le groupe indemne (50,8 vs. 55,2 s ;  $p = 0,61$ ) (27).

Le lien entre une activité anti-Xa basse et l'apparition d'un évènement thromboembolique est également retrouvé dans l'étude de Chu *et al.* (28).

### 2.6.2 Autres études

Aucune étude portant sur l'ECMO ne cherche une corrélation entre l'activité anti-Xa et la mesure du TCA. Deux études réalisées par le même auteur portent sur la discordance entre l'activité anti-Xa et la mesure du TCA chez les patients sous assistance ventriculaire gauche.

Sirtaz Adatya *et al.* ont retrouvé une discordance entre la mesure du TCA et de l'activité anti-Xa de l'ordre de 74,7% (568 sur 760 prélèvements à partir de 62 patients) chez les patients sous héparines ayant une assistance ventriculaire gauche. Le facteur retrouvé le plus marquant dans la discordance entre la mesure du TCA et de l'activité anti-Xa était l'INR avec une discordance qui diminue à 31,8 % si l'INR est  $\leq$  à 1,0 et qui augmente à 82,7% si l'INR est  $\geq$  à 1,8 (29).

Les mêmes auteurs ont réalisé une étude similaire qui retrouve des résultats équivalents chez des patients également sous assistance ventriculaire gauche et sous héparinothérapie. Trois cent quarante couples TCA – Activité anti-Xa ont été évalués et 74,4% étaient discordants (soit 253 prélèvements). Dans cette étude, les facteurs causant une discordance restent un INR élevé mais aussi une hémolyse ou une thrombose de l'assistance (30).

Bien que les assistances circulatoires de ces deux dernières études soient différentes des ECMO, les résultats laissent supposer que notre observation n'est pas isolée au service de réanimation chirurgicale cardio-vasculaire et qu'il a très fréquemment une discordance entre la mesure du TCA et de l'activité anti-Xa.

## 3. PATIENTS ET MÉTHODES

### 3.1 Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée dans le service de réanimation chirurgicale cardiovasculaire du CHU de Strasbourg (Nouvel Hôpital Civil).

### 3.2 Populations

#### 3.2.1 Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude étaient tous des patients ayant eu une assistance circulatoire type ECMO veino-artérielle ou veinoveineuse entre janvier 2008 et décembre 2018 et pour lesquels des mesures concomitantes du TCA-ratio et de l'activité anti-Xa ont été réalisées.

#### 3.2.2 Critères d'exclusion

Les patients ayant un âge inférieur à 18 ans et les patients ayant une pathologie responsable d'un allongement spontané du TCA ont été exclus de cette étude.

### 3.3 Données recueillies

Nous avons tout d'abord colligé l'âge, le sexe, l'IMC (indice de masse corporelle), le motif d'admission, les antécédents notables, les motifs de la pose de l'ECMO et la mortalité sous ECMO.

Les analyses de l'hémostase (TCA, anti-Xa, TP, FV, Fibrinogène, AT et D-dimères) sont réalisées sur automate STA-R™ (Stago, Asnières, France) à partir des réactifs commerciaux : STA-PTT Auto, STA-Liquid anti-Xa, STA-Neoplastin (ISI 1,3), STA-Deficient V, STA-Liquid Fib, Stachrom-ATIII, STA-Liatest D-Di Plus. L'hémogramme est réalisé sur automate Sysmex XN20™ (Sysmex, Japon) et la bilirubinémie est mesurée par oxydation sur automate Adivia 2400™ (Siemens, Erlangen, Allemagne).

Les épisodes thromboemboliques étaient définis comme la survenue d'une embolie périphérique (par exemple accident vasculaire cérébral ischémique, ischémie aiguë de membre) ou la survenue d'une thrombose du filtre d'ECMO ou la survenue d'une thrombose de canule.

### 3.4 Objectifs de l'étude

#### 3.4.1 Objectif principal

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la corrélation entre la mesure du TCA-ratio et la mesure de l'activité anti-Xa à un instant donné.

#### 3.4.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer l'incidence de la discordance entre la mesure du TCA-ratio et la mesure de l'activité anti-Xa selon la définition suivante :

**Anti-Xa < 0,15 = TCA-ratio < 1,2 ou TCA < 41 secondes**

**Anti-Xa entre 0,15 et 0,29 = TCA-ratio entre 1,2 et 1,7 ou TCA entre 41 et 58 secondes**

**Anti-Xa entre 0,30 et 0,7 = TCA-ratio entre 1,8 et 3,0 ou TCA entre 61 et 102 secondes**

**Anti-Xa > 0,7 = TCA-ratio > 3,0 ou TCA > à 102 secondes**

- de rechercher les facteurs pouvant expliquer cette discordance entre la mesure du TCA-ratio et la mesure de l'activité anti-Xa,
- d'évaluer l'influence de la discordance ainsi que celle des autres paramètres (c'est-à-dire les facteurs pouvant influencer la discordance) sur les événements thromboemboliques.

### 3.5 Critères de jugement

#### 3.5.1 Principal

Le critère de jugement principal était la recherche d'une corrélation entre les valeurs de l'activité anti-Xa et celles du TCA-ratio.

### 3.5.2 Secondaires

- Mesurer la proportion de discordance, entre la mesure de l'activité anti-Xa et la mesure du TCA-ratio, dans la population étudiée.
- Comparer la discordance en fonction des valeurs biologiques recueillies : l'Antithrombine, le taux de prothrombine, le facteur V, la numération plaquettaire, la bilirubinémie, le fibrinogène, les D-dimères.
- Comparer l'activité anti-Xa, le TCA-ratio, les D-dimères et l'Antithrombine en fonction de présence ou non d'un événement thromboembolique. La comparaison se fera dans un premier temps sur les valeurs médianes des données biologiques puis dans un second temps en fonction du temps.

### 3.6 Méthodes statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées par leur moyenne  $\pm$  écart-type. Les analyses de corrélation sont réalisées selon le test de Pearson (coefficient de corrélation,  $p$ ). Pour la comparaison de variables quantitatives en analyse univariée, le test de Welch ou le test de Mann Whitney ont été utilisés selon l'effectif. Pour la comparaison de variables qualitatives entre 2 groupes, un test du  $\chi^2$  a été effectué.

Les analyses multivariées sont réalisées selon une régression logistique linéaire en intégrant les variables significatives en analyses univariées (définies par un  $p \leq 0,20$ ). Pour chaque paramètre significatif en analyse multivariée ( $p < 0,05$ ), un Odds Ratio est calculé, avec son intervalle de confiance à 95%.

Ces analyses ont été réalisées sur le site Medistica. pvalue.io, a Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications 2019 (<https://www.pvalue.io>).

Concernant les analyses répétées avec comparaison de 2 sous-groupes, un modèle à effets mixtes à 2 facteurs a été utilisé sur le logiciel GraphPad Prism 8.

## 4. RÉSULTATS

Après analyse des données, 399 mesures ont été retenues pour réaliser les analyses statistiques parmi 69 malades.

### 4.1 Description de la population étudiée

**Tableau II.** Caractéristiques de la population étudiée

<b>Caractéristiques des patients (n = 69)</b>	<b>N° (%) ou Moyenne</b>
Sexe masculin	45 (65%)
Âge (ans)	58 ± 11
IGS II	511 ± 3
Durée moyenne de l'ECMO (j)	12 ± 6
<b>Antécédents</b>	
Dyslipidémie	25 (36%)
Hypertension artérielle	39 (57%)
Diabète	16 (23%)
Insuffisance cardiaque	17 (25%)
Immunosuppression	3 (4%)
Tabagisme	20 (29%)
Hypertension artérielle pulmonaire	3 (4%)
Assistance cardiaque	2 (3%)
Cardiopathie congénitale	2 (3%)
Cardiopathie ischémique	24 (35%)
Bronchopneumopathie chronique obstructive	6 (9%)
Insuffisance respiratoire chronique	2 (3%)
Accident vasculaire cérébral	6 (9%)
Insuffisance rénale chronique	9 (13%)
Néoplasie	2 (3%)
<b>Indications</b>	
Post-opératoire	29 (42%)
Post-greffe	10 (14%)
Embolie pulmonaire	5 (7%)
Cardiopathie dilatée	4 (6%)
Cardiopathie valvulaire	1 (1%)
Cardiopathie de stress	1 (1%)
Cardiopathie rythmique	3 (4%)
<b>Complications sous ECMO</b>	
Accidents vasculaires cérébraux	7 (10%)
Délai entre ECMO et diagnostic d'AVC (j)	6,6 ± 2,2
Événements thromboemboliques	22(32%)
Thromboses de filtres	17 (25%)
Accidents vasculaires cérébraux ischémiques	5 (7%)
Décès sous ECMO	17 (25%)

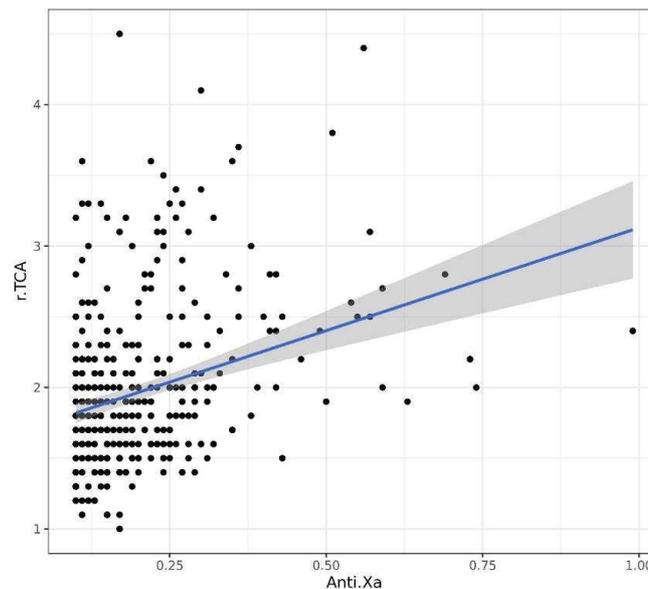
#### 4.2 Résultat principal : La corrélation entre le temps de céphaline activée et l'activité anti-Xa

Sur les 399 mesures étudiées, la moyenne du TCA-ratio était de  $1,97 \pm 0,58$  et la moyenne de l'activité anti-Xa était de  $0,21 \pm 0,13$  UI/mL. (Tableau III).

**Tableau III.** Analyse descriptive de l'activité anti-Xa et du TCA

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25 – Q75]	min	max	n
Anti Xa (UI/mL)	$0,21 \pm 0,13$	0,17 [0,12 – 0,25]	0,10	0,99	399
TCA Ratio	$1,97 \pm 0,58$	1,90 [1,60 – 2,20]	1,00	4,50	399

Les mesures statistiques retrouvaient un coefficient de corrélation significatif entre les mesures concomitantes du TCA-ratio et les mesures de l'activité anti-Xa. (Figure 6 et Tableau IV)



**Figure 6.** Corrélation entre la mesure du temps de céphaline activée et la mesure de l'activité anti-Xa

**Tableau IV.** Analyse univariée : corrélation du TCA en fonction de l'activité anti-Xa

	Coefficient de corrélation (IC95)	n	p
TCA-Ratio	0,314 (0,223 – 0,400)	399	<0,01

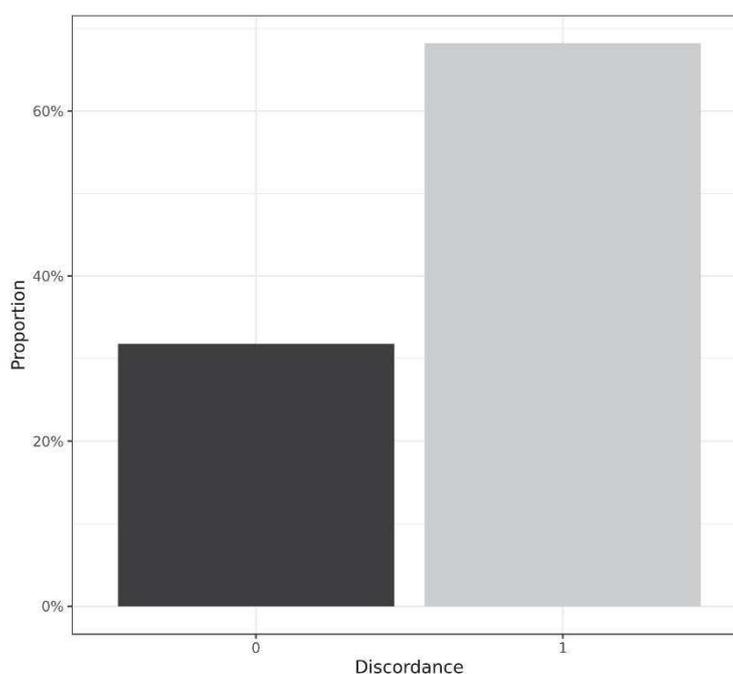
### 4.3 Résultats secondaires :

#### 4.3.1 Incidence de la discordance TCA-ratio/activité anti-Xa dans la population

La mesure des couples discordants retrouvait une discordance importante avec 68% de couples TCA ratio et activité anti-Xa discordant (Tableau V et Figure 7).

**Tableau V.** Variables qualitatives : Proportion des couples TCA-Anti-Xa discordants parmi l'ensemble des couples mesurés

		n (%)
<b>Discordance</b>	Non	127 (32%)
	Oui	272 (68%)



**Figure 7.** Proportion de couples TCA et Anti-Xa discordants (1 = discordants)

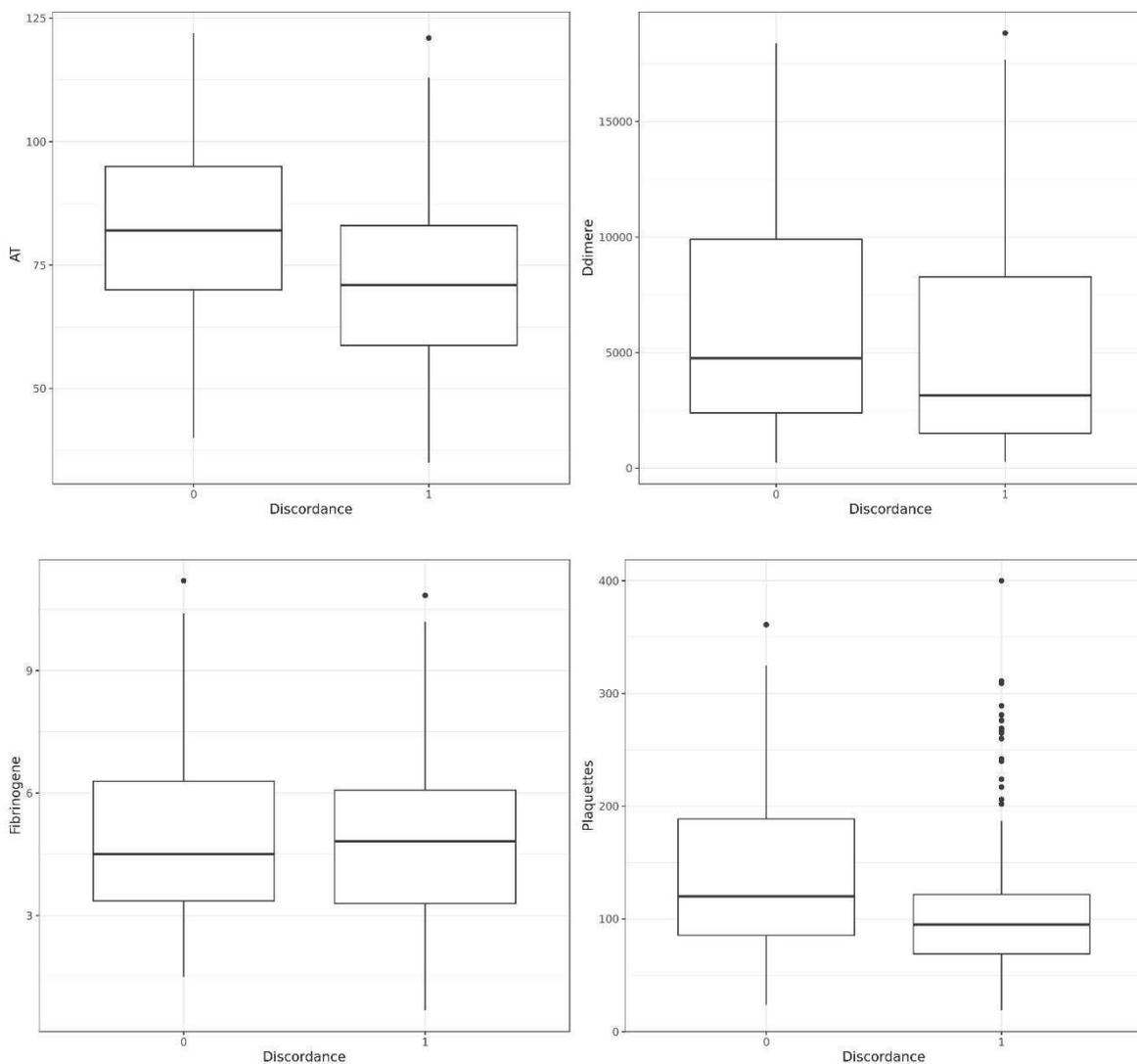
#### 4.3.2 Facteurs influençant la discordance entre le TCA-ratio et l'activité anti-Xa

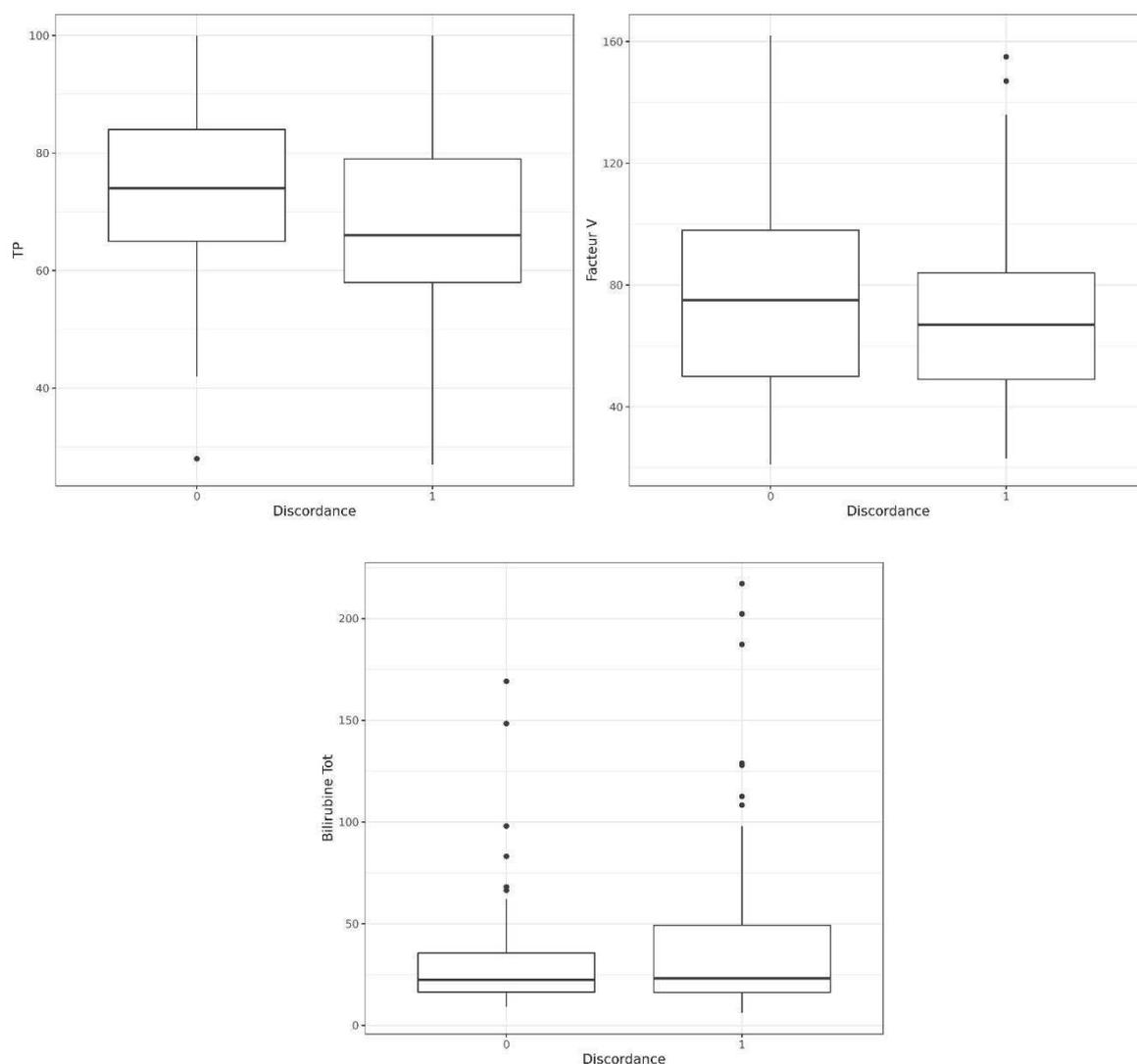
##### 4.3.2.1 En analyse univariée

La discordance entre le TCA-ratio et l'activité anti-Xa est statistiquement associée à un taux d'Antithrombine plus bas par rapport aux couples non discordants (taux moyens à  $72 \pm 18$  vs.

$82 \pm 19\%$ ;  $p < 0,01$ ). La discordance est également statistiquement associée à une numération plaquettaire plus basse en comparaison avec les couples non discordants (numération plaquettaire moyenne à  $108 \pm 61$  vs.  $139 \pm 70$  G/L;  $p < 0,01$ ). Un temps de prothrombine abaissé est également associé à la présence d'une discordance entre le TCA-ratio et l'activité anti-Xa (TP moyen à  $68 \pm 15$  vs.  $75 \pm 15\%$  pour les couples non discordants;  $p < 0,01$ ).

Les taux de bilirubine, de D-dimères, de facteur V et de fibrinogène sont comparables entre les 2 groupes (Figure 8, Tableau VI).





**Figure 8.** Analyses univariées entre les couples TCA – Anti-Xa discordants et les facteurs (de gauche à droite et de haut en bas) : AT, D-dimères, Fibrinogène, Plaquettes, TP, Facteur V et Bilirubine totale. Sur l'axe des abscisses : 0 = non discordant et 1 = discordant

**Tableau VI.** Analyses univariées : facteurs influençant la discordance TCA – Anti-Xa

	<b>Discordance : Non (n = 127)</b>	<b>Discordance : Oui (n = 272)</b>	<b>n</b>	<b>p</b>	<b>test</b>
<b>AT, moyenne (%)</b>	82 ± 19	72 ± 18	399	<b>&lt;0,01</b>	Welch
<b>Bilirubine totale, moyenne (µmol/L)</b>	29,8 ± 25,1	36,3 ± 33,5	299	0,06	Welch
<b>D-dimères, moyenne (µg/L)</b>	6265 ± 5113	5502 ± 4903	194	0,31	Welch
<b>Facteur V, moyenne (%)</b>	75 ± 30	72 ± 28	118	0,69	Welch
<b>Fibrinogène, moyenne (g/L)</b>	4,88 ± 2,12	4,91 ± 2,00	365	0,91	Welch
<b>Plaquettes, moyenne (G/L)</b>	139 ± 70	108 ± 61	396	<b>&lt;0,01</b>	Welch
<b>TP, moyenne (%)</b>	75 ± 15	68 ± 15	399	<b>&lt;0,01</b>	Welch

## 4.3.2.2 En analyse multivariée

**Tableau VII.** Analyses multivariées : facteurs influençant la discordance TCA-Anti-Xa

		Odds-Ratio	<i>p</i>	<i>p</i> global
<b>AT</b>		0,98 [0,96 – 0,99]	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Fibrinogène</b>		1,18 [1,04 – 1,33]	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Plaquettes (en classes)</b>	<b>50 - 100 vs. ≤50</b>	0,85 [0,26 – 2,36]	0,77	<b>&lt;0,01</b>
	<b>100 - 150 vs. ≤50</b>	0,44 [0,13 – 1,29]	0,16	-
	<b>&gt;150 vs. ≤50</b>	0,20 [0,06 – 0,59]	<b>&lt;0,01</b>	-
<b>TP (en classes)</b>	<b>&gt;70 vs. ≤70</b>	0,34 [0,20 – 0,55]	<b>&lt;0,01</b>	-

L'Antithrombine est un facteur protecteur vis-à-vis de la discordance entre le TCA-ratio et l'activité anti-Xa. Pour chaque augmentation du taux d'Antithrombine de 1% l'incidence de la discordance est multipliée par 0,97 ( $p < 0,01$ ).

L'analyse multivariée sur les plaquettes révèle une diminution de la discordance (Odds-Ratio à 0,20) lorsque la numération plaquettaire est  $> 150$  G/L comparée à une numération plaquettaire  $< 50$  G/L ( $p < 0,01$ ).

Un temps de prothrombine élevé est un facteur protecteur vis-à-vis de la dissociation TCA-ratio et activité anti-Xa. Si le TP est supérieur à 70%, le risque de dissociation est diminué d'un facteur 0,34.

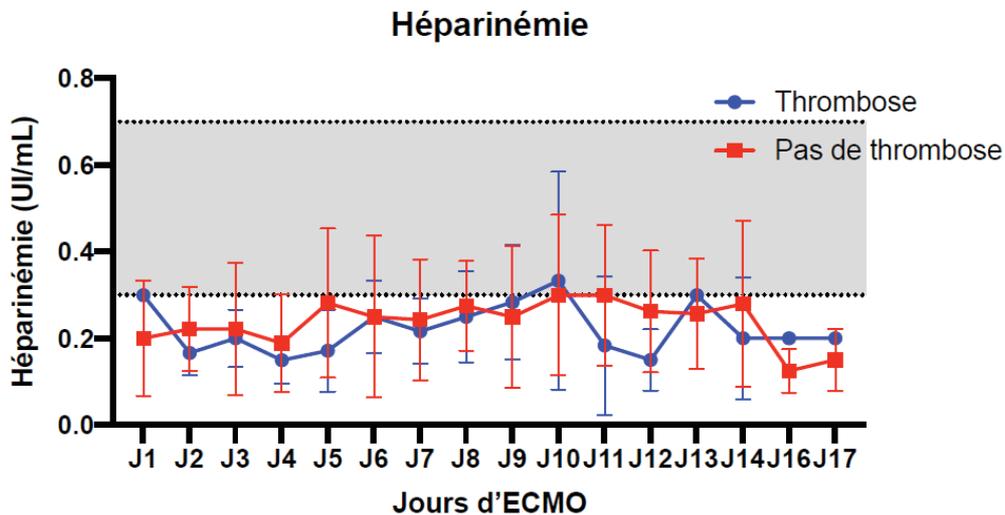
À noter que suite à la présence de données manquantes dans plus de 20% des cas pour la bilirubine et le facteur V, les analyses multivariées n'ont pas pu être réalisées.

#### 4.3.3 Comparaison entre la survenue d'un événement thromboembolique et la présence d'une discordance entre la mesure du TCA-ratio et la mesure de l'activité anti-Xa

La comparaison de la discordance entre le TCA et l'activité anti-Xa vis-à-vis des groupes ayant eu un événement thromboembolique au groupe indemne d'évènement thromboembolique retrouve pas de différence significative (Test du  $\chi^2$  :  $p = 0,17$ ).

#### 4.3.4 L'influence de l'activité anti-Xa, du TCA-ratio, des D-dimères et de l'Antithrombine sur la survenue d'un événement thromboembolique

##### 4.3.3.1 L'activité anti-Xa



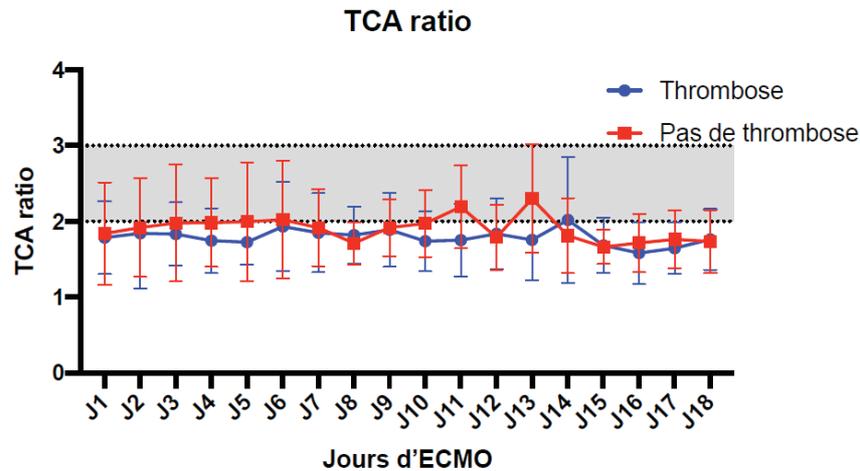
**Figure 9.** Évolution des activités anti-Xa moyennes en fonction du temps et en fonction des groupes ayant eu un événement thromboembolique et indemne d'un événement thromboembolique

**Tableau VIII.** L'influence de l'activité anti-Xa, du TCA-ratio, de l'antithrombine, des D-dimères et de la numération plaquettaire sur la survenue d'un événement thromboembolique

	Thrombose	Absence de thrombose	$p$
Activités anti-Xa moyennes (UI/mL)	0,18	0,21	0,31
Activités anti-Xa moyennes en fonction du temps			0,62
TCA-Ratio moyens	1,77	1,93	0,08
TCA-Ratio moyens en fonction du temps			0,70
AT moyennes (%)	75	71	0,38
AT moyennes en fonction du temps			0,88
Taux moyens D-Dimères ( $\mu\text{g/L}$ )	5517	8255	<b>0,02</b>
Taux moyens D-Dimères en fonction du temps			0,09
Numération plaquettaire moyenne (G/L)	114	95	<b>0,02</b>
Numération plaquettaire moyenne en fonction du temps			0,13

Nos analyses comparant le groupe ayant eu un événement thromboembolique et le groupe indemne de ces événements ne retrouvaient pas de différence significative tant sur les moyennes globales des dosages de l'activité anti-Xa (respectivement 0,18 vs. 0,21 avec un  $p = 0,31$ ) que sur dosages moyens de l'activité anti-Xa en fonction du temps ( $p = 0,62$ ). (Figure 9, Tableau VIII)

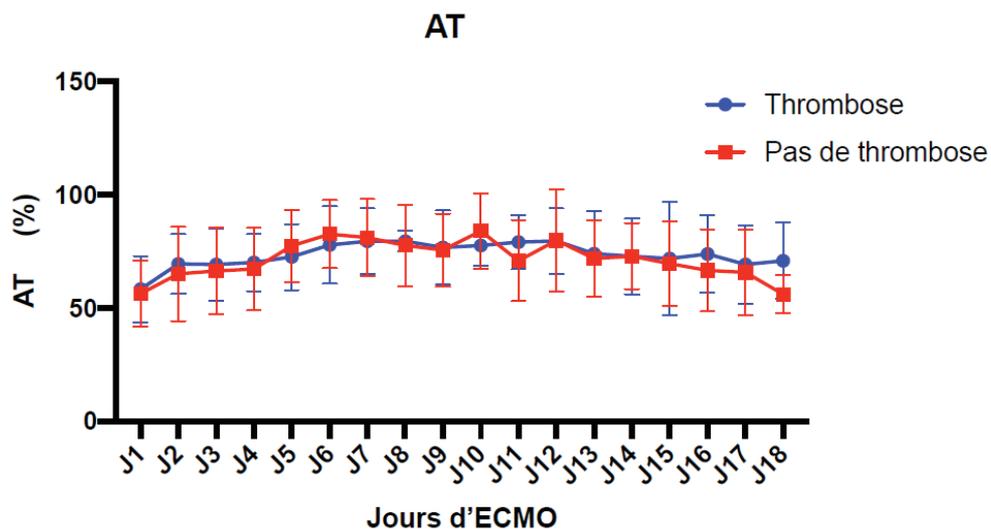
## 4.3.3.2 Le temps de céphaline activée



**Figure 10.** Évolution des TCA-ratio moyens en fonction du temps et en fonction des groupes ayant eu un événement thromboembolique et indemne d'un événement thromboembolique

Les ratios moyens des TCA globaux (1,77 pour le groupe thrombose vs. 1,93 pour le groupe indemne de thrombose avec un  $p = 0,08$ ) ainsi que les ratios moyens des TCA en fonction du temps ( $p = 0,70$ ) ne différaient pas entre le groupe de patients ayant eu un événement thromboembolique du groupe de patients n'ayant eu aucun événement. (Figure 10, Tableau VIII)

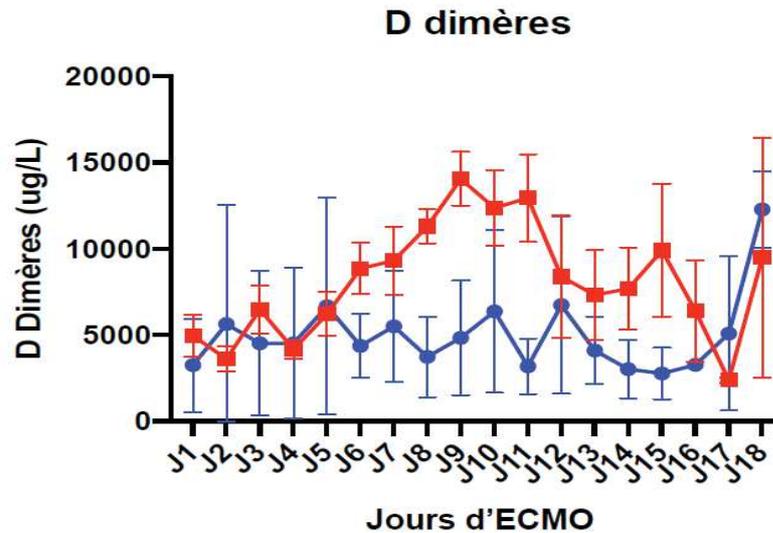
## 4.3.3.3 L'Antithrombine



**Figure 11.** Évolution des valeurs moyennes de l'antithrombine en fonction du temps et en fonction des groupes ayant eu un événement thromboembolique et indemne d'un événement thromboembolique

Les taux moyens d'antithrombine global ne différaient pas entre le groupe thrombose et le groupe n'ayant pas eu d'événement thromboembolique (respectivement 75% vs. 71% avec un  $p = 0,38$ ). De même pour l'analyse du taux moyen d'antithrombine en fonction du temps ( $p = 0,88$ ). (Figure 11, Tableau VIII)

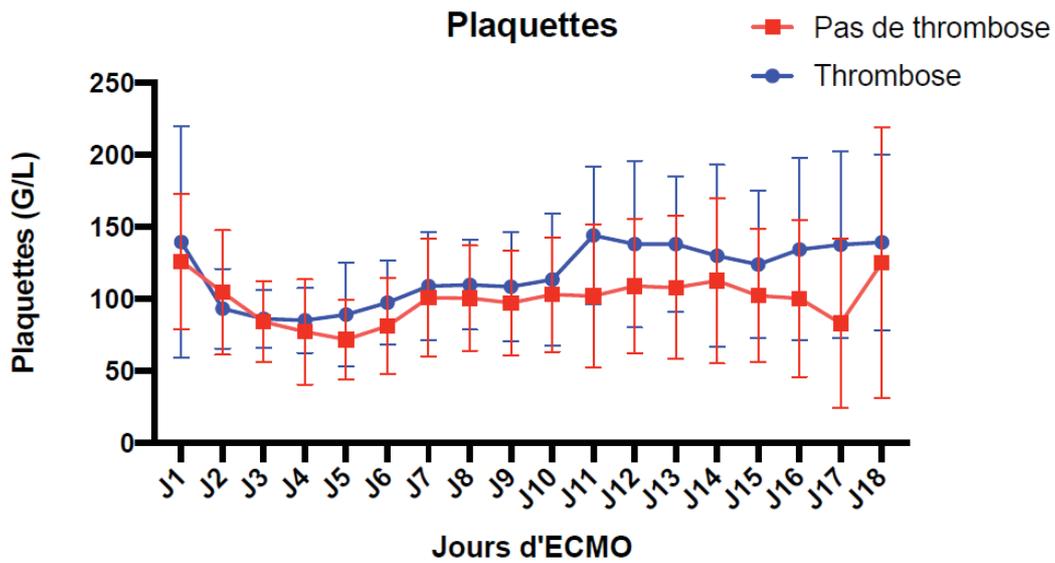
#### 4.3.3.4 Les D-Dimères



**Figure 12.** Évolution des taux moyens de D-dimères en fonction du temps et en fonction des groupes ayant eu un événement thromboembolique et indemne d'un événement thromboembolique

Le taux moyen de D-dimères global retrouvait une différence significative entre le groupe ayant présenté un événement thromboembolique du groupe indemne de thrombose. En effet le groupe ayant présenté un événement thromboembolique avaient un taux moyen de D-dimères moyen global plus bas par rapport au groupe indemne d'événements (respectivement 5517  $\mu\text{g/L}$  vs. 8255  $\mu\text{g/L}$  avec  $p = 0,02$ ). Par contre on ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes en fonction du temps ( $p = 0,94$ ) (Figure 12, Tableau VIII).

## 4.3.3.5 Les plaquettes



**Figure 13.** Évolution de la numération plaquettaire moyenne en fonction du temps et en fonction des groupes ayant eu un événement thromboembolique et indemne d'un événement thromboembolique.

La numération plaquettaire moyenne globale du groupe ayant eu un événement thromboembolique était significativement plus élevée du groupe indemne de thrombose (114 vs. 95 G/L ;  $p = 0,019$ ) mais non significative en fonction du temps ( $p = 0,13$ ). (Figure 13, Tableau VIII)

## 5. DISCUSSION

La surveillance de l'anticoagulation des patients sous ECLS est un sujet délicat qui ne bénéficie actuellement d'aucune recommandation tant sur la molécule à utiliser que sur le degré d'anticoagulation. Les recommandations internationales de l'ELSO reconnaissent les difficultés qu'engendre l'anticoagulation d'un patient sous ECMO mais ne recommandent aucune stratégie de monitoring et conseillent, à chaque centre réalisant des traitements par ECMO, « de proposer une approche qui correspondra le mieux aux pratiques de service » (31).

Comme cité dans l'introduction, la molécule la plus utilisée reste l'héparine non fractionnée administrée en perfusion continue. Les cibles à atteindre ne sont pas clairement établies mais dans études cliniques et en pratique courante les cibles globalement définies sont un TCA-ratio entre 2,0 et 3,0 à et une activité anti-Xa entre 0,3 et 0,7 UI anti-Xa/mL.

Il est difficile de savoir à quelles mesures se fier lorsqu'elles sont discordantes car prendre le risque d'exposer le patient à un risque hémorragique ou thrombotique est souvent très lourd de conséquence pour le patient sous ECLS. En effet la mortalité en réanimation ou jusqu'au sevrage de l'ECMO va de 60% à 74% pour les événements thrombotiques et de 61 à 90% pour les événements hémorragiques. (22)

Il est décrit plusieurs causes de variations du TCA et de l'anti-Xa chez le patient de réanimation :

- problèmes pré-analytiques : non-respect des conditions de prélèvement et d'acheminement,
- sous-estimation de la mesure de l'activité anti-Xa : une bilirubinémie élevée et une concentration élevée de l'hémoglobine libre plasmatique (32),
- allongement du TCA par déficit en facteurs XII, XI, IX, VIII (<30%), un déficit en Prékallikréine et la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique,
- stagnation du TCA ou une « résistance à l'héparine » : baisse du taux d'antithrombine, inflammation importante (hyperfibrinogénémie, augmentation des facteurs VIII et de von Willebrand), le péripartum et la thrombocytose.

Chez le patient sous ECLS, bien que les causes classiques puissent être responsables d'une discordance entre le TCA et l'activité anti-Xa, les bouleversements hémostatiques sont tels que beaucoup d'autres facteurs peuvent être incriminés. Les résultats de notre étude peuvent fournir quelques pistes.

### 5.1 Nos résultats

L'objectif principal de notre étude était la recherche d'une corrélation entre les mesures concomitantes du TCA-ratio et de l'activité anti-Xa. Le coefficient de Pearson calculé montre une faible corrélation entre ces 2 mesures. Dans les 2 études de Sirtaz Adatya *et al.*, la corrélation entre les valeurs du TCA-ratio et de l'activité anti-Xa est également faible avec un  $r^2$  à 0,57 et 0,46 (régression linéaire) (29,30).

De même, La discordance entre la mesure du TCA-ratio et la mesure de l'activité anti-Xa observée empiriquement dans le service de réanimation chirurgicale cardio-vasculaire a été confirmée par notre étude avec une discordance mesurée à 68%. Ce pourcentage est superposable à celui retrouvé dans d'autres études comme les 2 études de Sirtaz Adatya *et al.* avec une discordance à 74,7% dans la première et à 74,4% dans la deuxième. (29,30)

Il est important de noter que les trois-quarts de nos mesures ont présenté une discordance et que tous les patients ont présenté au moins une fois une discordance entre la mesure du TCA-ratio et de l'activité anti-Xa.

Afin de trouver une explication à cette faible corrélation nous avons cherché un lien entre des paramètres biologiques dosés couramment et cette discordance.

Les analyses univariées ont trouvé un lien statistiquement significatif entre la discordance et l'antithrombine, la numération plaquettaire et le temps de prothrombine. Les analyses multivariées ont confirmé les résultats trouvés en analyse univariée.

Notre étude a montré que la corrélation entre le TCA-ratio et l'activité anti-Xa est affectée par le taux d'antithrombine. En effet les patients ayant une bonne corrélation entre le TCA-ratio et l'activité anti-Xa avaient un taux moyen d'antithrombine supérieur aux patients ayant des valeurs de TCA-ratio et d'activité anti-Xa discordantes. L'analyse multivariée tend à montrer que l'antithrombine est un facteur protecteur vis-à-vis de la discordance.

La littérature rapporte qu'une antithrombine abaissée est responsable d'une stagnation du TCA-ratio malgré les augmentations des doses d'héparine non fractionnée (33). La mesure de l'activité anti-Xa est également perturbée par un déficit en antithrombine à condition que le laboratoire n'ajoute pas d'antithrombine exogène (ce qui est le cas dans notre étude). L'influence du taux d'antithrombine est plus importante dans la mesure de l'activité anti-Xa que celle du TCA. En effet, la mesure de l'activité anti-Xa est directement liée au taux d'antithrombine qui va inhiber le facteur Xa. Donc un taux d'antithrombine abaissé va modifier de manière non proportionnelle les mesures biologiques.

Le taux d'antithrombine est perturbé dès l'initiation de l'ECMO avec une chute moyenne de 50% dans les premiers jours ; puis on observe une lente normalisation de son taux (34).

Donc le taux d'antithrombine semble devoir être pris en compte dans l'interprétation du TCA-ratio et de l'activité anti-Xa, néanmoins malgré un lien significatif on constate, dans notre étude, des valeurs moyennes très proches entre les 2 groupes (discordant et non discordant) avec des écarts types se chevauchant ce qui rend la significativité peu pertinente en pratique : seules les valeurs basses extrêmes d'antithrombine sont à prendre en compte (<40%).

La numération plaquettaire joue également un rôle dans la discordance entre la mesure du TCA-ratio et de l'activité anti-Xa. En analyse univariée, on observe une numération plaquettaire significativement plus basse parmi les couples TCA-ratio – anti-Xa discordants. L'analyse multivariée retrouve également un lien significatif lors des analyses en classes. Un taux de plaquettes supérieur à 150 G/L est un facteur protecteur vis-à-vis de la discordance entre la mesure du TCA-ratio et la mesure de l'activité anti-Xa comparé à un taux de plaquettes < 50 G/L.

Ces résultats sont surprenants étant donné que les mesures du TCA-ratio et de l'activité anti-Xa sont réalisées sur un plasma pauvre en plaquettes et donc n'interviennent pas dans la phase analytique de ces deux mesures ; en effet, la voie intrinsèque explorée par le TCA est activée non pas par les phospholipides plaquettaires mais par l'ajout d'un phospholipide exogène de même pour la mesure de l'activité anti-Xa qui ne mesure pas un temps de coagulation mais l'activité de l'héparine *via* l'antithrombine sur le facteur Xa.

On retrouve dans la littérature une résistance « clinique » à l'héparine dans le cas de thrombocytoses importante par la libération de PF4 anti-héparine par les plaquettes. Cette résistance est clinique étant donné la déplétion en plaquettes dans la mesure du TCA (35).

L'explication la plus probable est que la numération plaquettaire reflète la sévérité des troubles de l'hémostase que présente le patient : plus la numération plaquettaire est basse, plus le système hémostatique du patient est altéré, plus les mesures biologiques seront discordantes.

De même que pour l'antithrombine, on retrouve une significativité entre les deux groupes pour des numérations plaquettaires proches (108 contre 139 G/L) avec des écarts types se chevauchants. Seule une numération plaquettaire > 100 G/L peut être recommandée afin d'éviter les complications hémorragiques cérébrales et que le patient est une « réserve » plaquettaire suffisante en cas d'hémorragie massive (31).

Le taux de prothrombine joue également un rôle dans la discordance entre la mesure du TCA-ratio et de l'activité anti-Xa : le TP moyen était plus bas dans le groupe discordant. L'analyse multivariée retrouvait une diminution de la discordance entre la mesure du TCA-ratio et la mesure de l'activité anti-Xa dès que le TP était > 70%. En effet, un TP > 70% était un facteur protecteur vis-à-vis de la discordance.

Bien que ce résultat, comme ceux de l'antithrombine et des plaquettes, est discutable (faible différence de TP entre les deux groupes et chevauchement des écarts types), il confirme les résultats

des précédentes études avec une augmentation de la discordance par allongement du TCA-ratio si le TP est < 70% (29,30).

La question qu'engendre ce résultat est la suivante : cette discordance par allongement du TCA secondaire à un TP < 70% est-elle le reflet d'une anticoagulation plus profonde ou une augmentation du TCA purement biologique suite à une diminution des facteurs explorés conjointement par le TP et le TCA (c'est dire les facteurs X, V, II et le fibrinogène) ?

La mesure de l'activité anti-Xa ne peut répondre à cette question : le facteur Xa étant apporté en excès.

Trois éléments de réponses peuvent être proposés :

- premièrement, plusieurs études décrivent très bien la baisse harmonieuse de l'ensemble des facteurs de coagulation dans les premiers jours de l'initiation de l'ECMO ce qui ne se traduit pas cliniquement par une anticoagulation car il y a également une baisse des facteurs anticoagulants (34,36),
- deuxièmement, des posologies d'héparine élevée peuvent également être responsables d'une baisse du taux de prothrombine. Lors de la mesure du TP, une héparinase est ajoutée dans le plasma pauvre en plaquettes mais si les posologies d'héparine sont élevées (> 1 U anti-Xa/mL) cette héparinase sera rapidement saturée et le taux de prothrombine sera directement abaissé par la présence d'une héparine,
- troisièmement, comme pour la numération plaquettaire, le taux de prothrombine reflète l'altération de la coagulation du patient. Plus le taux de prothrombine est bas, plus le système hémostatique du patient est altéré, plus les mesures biologiques seront discordantes.

Un des objectifs de cette étude était également d'évaluer l'influence de cette discordance sur la survenue des événements thromboemboliques. Que le patient présente ou non un événement

thromboembolique, l'incidence de la discordance entre le TCA et l'activité anti-Xa était la même. Cette discordance n'a donc probablement pas d'influence sur la survenue des événements thromboemboliques. Ce résultat doit être interprété avec prudence car l'incidence des événements thromboemboliques est sous-estimée : une incidence de 3,8% à 8,2% a été déclarée auprès de l'ELSO alors qu'elle est de 50% sur les autopsies d'après Rastan *et al.* (22,24).

L'incidence de la discordance sur les événements hémorragiques n'a pas été évaluée alors que les saignements sont une complication majeure en termes de fréquence et de morbi-mortalité chez les patients sous ECLS.

Nous avons également évalué l'influence des paramètres biologiques (activité anti-Xa, TCA, AT, numération plaquettaire et taux de D-dimères) la survenue des événements thromboemboliques.

Nos analyses comparant le groupe ayant eu un événement thromboembolique et le groupe indemne de ces événements ne retrouvaient pas de différence significative tant sur les moyennes globales des dosages de l'activité anti-Xa que sur dosages moyens de l'activité anti-Xa en fonction du temps.

Cependant la littérature retrouve une relation significative entre niveau d'activité anti-Xa et la survenue d'un événement thromboembolique ainsi que la survenue d'un changement de circuit. L'étude rétrospective de Irby *et al.* chez 62 patients de pédiatrie a montré qu'une valeur basse d'activité anti-Xa était un facteur indépendant de changement de circuit/d'oxygénateur d'ECMO. En effet, chaque baisse d'activité anti-Xa de 0,01 UI/mL augmente de 5% le risque de changer le circuit/oxygénateur d'ECMO. De même l'étude de Chu *et al.* retrouvait chez l'adulte sous ECMO un lien significatif entre une valeur basse d'activité anti-Xa et la survenue d'un événement thromboembolique. Enfin l'étude de Arnouk *et al.* publiée en mai 2019 retrouvait également un niveau d'activité anti-Xa < 0,3 UI/mL chez tous les patients ayant présenté un événement thromboembolique (27,28,37).

Donc malgré l'absence de résultats significatifs dans notre étude, il paraît raisonnable de viser une activité anti-Xa  $> 0,3$  UI/mL lors de l'anticoagulation des patients sous ECMO.

Il en est de même pour le niveau de TCA-ratio et l'apparition d'un événement thromboembolique. Ce résultat est confirmé par d'autres études portant sur l'anticoagulation des patients sous ECMO. En effet il semble que le TCA apporte uniquement une information sur le risque hémorragique des patients sous ECMO : une étude rétrospective de Aubron *et al.* portant sur 147 patients sous ECMO retrouvait une majoration du risque hémorragique pour chaque jour passé avec un TCA-ratio  $> 2,0$ . Arnouk *et al.* retrouvaient exactement les mêmes résultats. Enfin Price *et al.* retrouvaient chez 539 patients sans ECMO une augmentation indépendante du risque hémorragique et de la mortalité à 30 jours chez les patients qui avaient un TCA-ratio  $> 2,0$  (8,27,38).

Ces résultats nous incitent à penser que le dosage de l'activité anti-Xa est indissociable du dosage du TCA-ratio afin d'éviter le sur-risque hémorragique.

Les taux moyens d'antithrombine globaux ainsi que les taux moyens d'antithrombine en fonction du temps ne différaient pas entre le groupe thrombose et le groupe n'ayant pas présenté d'événement thromboembolique. Un taux d'antithrombine abaissé (généralement  $< 60\%$ ) peut être responsable d'une résistance à l'héparine et donc d'une résistance à l'allongement du TCA ainsi qu'une activité anti-Xa abaissée à condition que le laboratoire n'ajoute pas d'antithrombine exogène. Cette résistance peut-être par conséquent responsable de l'apparition d'événements thromboemboliques.

Une étude de Maurin explique qu'une antithrombine  $> 80\%$  permettrait d'éviter une résistance à l'héparine (39). Dans notre étude, comme on peut le voir dans la figure 10, le taux d'antithrombine était initialement autour des 50% et comme décrit ci-dessus dans les jours qui suivent (en moyenne au 2<sup>ème</sup> jour) on observe une augmentation de l'antithrombine autour de 70%. À 70%, une résistance à l'héparine semble peu probable. De plus, le temps moyen entre la pose de l'ECMO et le diagnostic d'un événement thromboembolique était de 6,6 jours.

En conclusion, dans notre étude, l'antithrombine a une influence sur la dissociation du couple TCA-ratio et activité anti-Xa sans pour autant avoir une influence dans la survenue des événements thromboemboliques. La supplémentation en antithrombine est donc à considérer avec précaution car elle n'influe pas sur l'apparition d'un événement thromboembolique mais influe sur l'apparition d'un événement hémorragique. En effet d'après l'étude de Morrisette *et al.* publié en juin 2019, une supplémentation en antithrombine augmente de manière significative les événements hémorragiques et les transfusions plaquettaires (40). L'augmentation des événements hémorragiques secondaire à la supplémentation en antithrombine s'explique par le passage d'un brutal d'un statut isocoagulant à hypocoagulant si la compensation est réalisée selon les recommandations (50 UI à 100 UI/kg d'antithrombine humaine) avec une posologie inchangée d'héparine. Une supplémentation « titrée » associée à une baisse initiale puis une adaptation secondaire de la posologie d'héparine pourrait éviter la survenue d'une hémorragie.

On retrouvait une différence significative entre le taux moyen de D-dimères global du groupe ayant eu un événement thromboembolique par rapport au groupe indemne d'événement thromboembolique. Cette différence n'était pas retrouvée en fonction du temps. Malgré cela, on voit dans la figure 11 une nette différence de taux de D-Dimères entre J7 et J12 sachant que les événements thromboemboliques survenaient en moyenne à J6-J7.

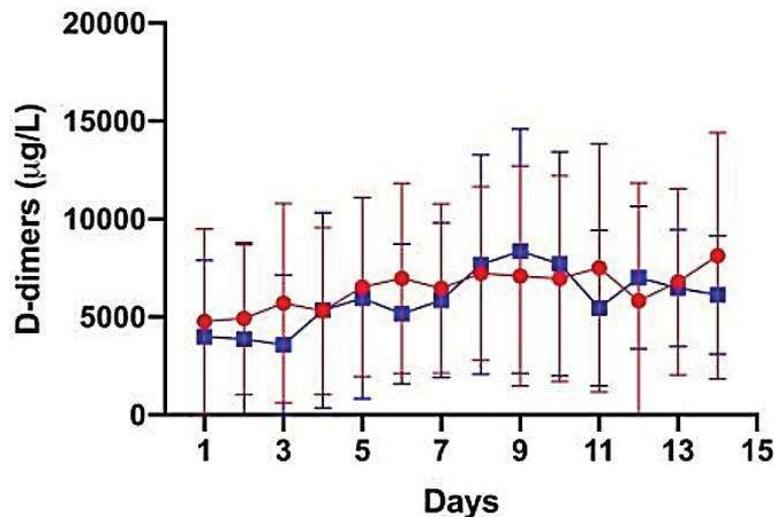
Ce résultat est paradoxal, car dans les études ce sont des taux de D-Dimères élevés qui sont des facteurs de risque/prédictifs d'événements thromboemboliques. Cela s'explique physiologiquement car la finalité de l'activation de la coagulation est la fibrinof formation. La formation de fibrine induit la fibrinolyse secondaire pour permettre la reperfusion. Les D-dimères, produits de dégradation de la fibrine, sont donc le reflet direct de la fibrinolyse mais aussi le reflet indirect de la thrombinof formation et de la fibrinof formation !

Une explication possible pourrait être un défaut de fibrinolyse qui expliquerait la survenue d'événements thromboemboliques sans augmentation des D-dimères. Un tel défaut de fibrinolyse

est décrit dans les premières heures de l'initiation de l'ECMO (36). Aucune étude n'a recherché une persistance de ce défaut dans les jours suivant l'initiation de l'ECMO – mais elle est connue au cours du choc septique.

Ce défaut de fibrinolyse s'explique par un déséquilibre de la balance entre PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1) et tPA (activateur tissulaire du plasminogène). Les lésions endothéliales induites par la circulation extracorporelle entraînent une surexpression de PAI-1 (inhibition de la fibrinolyse) par rapport aux activateurs de la fibrinolyse ce qui aboutit à une poursuite de la fibrinofomation sans pour autant augmenter les taux circulants des produits de dégradation de la fibrine.

Suite à ce résultat, nous avons réalisé les mêmes statistiques sur une cohorte plus importante et cette différence disparaît (Figure 14). À noter que pour réaliser cette analyse nous avons augmenté le nombre de données manquantes. Ce résultat nous incite uniquement à l'étudier dans de futures études prospectives.



**Figure 14.** Les taux moyens de D-dimères en fonction du temps sur une cohorte plus importante

La numération plaquettaire moyenne globale significativement plus élevée dans le groupe ayant eu un événement thromboembolique par rapport au groupe indemne de thrombose mais non

significative en fonction du temps même si il persiste un lien ( $p = 0,13$ ). La littérature décrit des événements thromboemboliques favorisés chez les patients ayant une numération plaquettaire supérieure à 1000 G/L (thrombocytose) mais pas chez le patient sous ECMO (41).

Étant donné le peu de différence de numération plaquettaire entre les 2 groupes, un chiffre brut avoisinant les 100 G/L et l'ESLO qui recommande une numération plaquettaire cible à 100 G/L afin d'éviter les AVC hémorragiques, nos résultats semblent peu pertinents pour la prise en charge future de nos patients.

## 5.2 Limites de l'étude

La première limite concerne le type même de l'étude qui est monocentrique et rétrospective.

Lors du recueil des données et de la réalisation de l'analyse statistique, nous avons constaté beaucoup de données manquantes – résultant de l'absence de protocole concernant la surveillance biologique des patients sous ECMO. Les dosages des D-dimères, de la bilirubine et du facteur V n'étaient pas réalisés quotidiennement ce qui crée un biais important dans nos résultats.

De même pour les couples TCA-ratio et activité anti-Xa. Initialement nous avons plus de 1300 mesures qui ont été réduites à 399 couples car certains dosages du TCA-ratio et de l'activité anti-Xa n'étaient pas réalisés exactement au même moment.

Certaines données recueillies n'ont pas pu être exploitées car trop sporadiques comme par exemple le facteur VIII. Un taux sanguin élevé de facteur VIII est responsable d'une résistance à l'héparine et son dosage régulier pourrait être informatif.

Il manque également le recueil des événements hémorragiques. Il s'agit de la complication la plus fréquente de l'héparinothérapie curative du patient sous ECMO. Bien que les conséquences d'une complication hémorragique sur la morbi-mortalité soient généralement moins sévères que les événements thromboemboliques, de par sa fréquence elle reste une problématique majeure.

De plus, le recueil des hémorragies *a posteriori* est difficile car toutes ne donnent pas lieu à une reprise chirurgicale et la majorité de ces reprises sont réalisées entre J0 et J3 post-opératoire ; même dans ce cas il est difficile de dire, par un recueil rétrospectif, si cette complication hémorragique est secondaire à la chirurgie ou secondaire à un surdosage en héparine ou à un déficit en facteurs.

### 5.3 Perspectives

Cette étude doit être complétée par de nouvelles études prospectives.

Lors de ces nouvelles études, une attention particulière devra être portée à la phase pré-analytique. Les conditions de prélèvement, la modalité d'acheminement ainsi que le temps écoulé entre le prélèvement et la réalisation du dosage biologique devront être rigoureusement protocolisés.

Un dosage au moins quotidien de l'hémoglobine, des plaquettes, du taux de prothrombine, du temps de céphaline activé, de l'activité anti-Xa, des D-dimères, du fibrinogène et de l'antithrombine doit être réalisé. Un dosage pluri-hebdomadaire de la bilirubinémie, de marqueurs de l'inflammation, des facteurs V, VIII et de von Willebrand (en concentration et en activité afin de dépister la maladie de Willebrand acquise) pourraient également être utiles. Aucun dosage non réalisable en pratique courante ne doit être intégré afin de rendre ces résultats utilisables au quotidien.

Enfin un recueil très précis des événements thromboemboliques et hémorragiques devra être réalisé.

### 5.4 Des alternatives thérapeutiques à l'héparine ?

Les antiagrégants semblent être la thérapeutique idéale pour éviter l'activation de la coagulation chez le patient sous ECMO ; en effet l'activation plaquettaire est à l'origine de nombreuses modifications hémostatiques du patient sous ECMO. Les seules données de la littérature sur l'anti-agrégation du patient sous ECMO viennent de petites séries ou des cases reports (34).

Il faut également souligner qu'au moins 44% de nos patients étaient sous antiagrégants plaquettaires soit de par leurs antécédents soit de par leurs motifs de pose d'ECMO (cardiopathie ischémique).

Les anticoagulants oraux sont actuellement étudiés pour l'anticoagulation des ECLS mais leurs demi-vie prolongée (malgré l'existence d'un antidote), une surveillance biologique complexe et leur administration par voie entérale rendent leurs utilisations difficiles, sans compter l'absence d'expérience (42).

Les inhibiteurs directs de la thrombine (Argatroban ou Bivalirudine) pourraient présenter des avantages tels que l'absence d'influence du taux d'antithrombine, l'absence de liaison aux protéines plasmatiques et l'absence d'interaction avec les cellules sanguines ce qui permet de maintenir des taux d'anticoagulation stables même si la composition du plasma change. Ces avantages – théoriques – sont balancés par l'absence d'antidote même si leur demi-vie courte n'entraînent pas réellement la prise en charge d'un choc hémorragique (31).

Le monoxyde d'azote (NO<sup>•</sup>) est produit naturellement par les cellules endothéliales. Un des rôles du monoxyde d'azote est l'inhibition de la thrombine malgré une adhésion et une activation plaquettaire afin de permettre au sang de garder sa fluidité. Des circuits d'ECMO relâchant du monoxyde d'azote ont été testés avec succès chez le lapin (43).

Enfin, une nouvelle voie semble prometteuse : l'inhibition du facteur XII impliqué dans la phase contact mais pas dans l'hémostase physiologique (Figure 1c). Cet inhibiteur est étudié sur l'animal. Il a l'avantage d'empêcher les dépôts de fibrine et le développement du thrombus aussi bien qu'une anticoagulation curative bien conduite par héparine non fractionnée sans pour autant empêcher un fonctionnement normal de l'hémostase et sans augmenter le risque de saignement des incisions chirurgicales (44). FXII est activé lors de son contact avec la surface exogène/non endothéliale du circuit de l'ECMO. Son activation va entraîner l'activation FXI puis la formation d'une tenase « intrinsèque » après activation de FIX et ainsi permettre *in fine* de générer thrombine et fibrine. Son inhibition n'entraîne pas d'hémorragies des sites chirurgicaux du patient car au niveau des incisions c'est la libération de facteur tissulaire qui va activer la coagulation *via* le facteur VII.

## 6. CONCLUSION

La discordance entre le TCA et l'activité anti-Xa est rencontrée au quotidien dans les services de réanimation possédant, dans leur arsenal thérapeutique, des assistances de courte durée type ECMO. Cette discordance est une problématique dans la surveillance et l'adaptation thérapeutique de l'anticoagulation des patients sous ECMO.

Notre étude portait sur la mesure de 399 couples temps de céphaline activé et activité anti-Xa chez 69 patients sous ECMO. Elle a permis de mettre en évidence une discordance entre ces 2 mesures dans 68% des cas et chez tous les patients traités par ECMO. Par ailleurs, la corrélation entre ces 2 mesures était faible.

Les facteurs influençant cette discordance dans notre étude étaient le taux de prothrombine, l'antithrombine et les plaquettes. La discordance serait donc aggravée par un TP < 70%, une thrombopénie < 50 G/L et un taux d'antithrombine abaissé sans pour autant définir une valeur seuil.

Dans notre étude la présence d'une discordance n'a pas influencé la survenue d'un événement thromboembolique. Le niveau d'activité anti-Xa ainsi que le TCA-ratio étaient comparables dans les groupes avec et sans événements thromboemboliques. Les taux d'antithrombine étaient également comparables dans les 2 groupes. Les taux moyens globaux des D-dimères et des numérations plaquettaires étaient différents dans les 2 groupes mais sans pertinence pour la prise en charge de nos patients.

Ces résultats encouragent, chez le patient sous ECMO, à ne pas limiter la surveillance d'une anticoagulation par héparine au temps de céphaline activé et à l'activité anti-Xa mais à prendre en compte d'autres paramètres biologiques tels que l'antithrombine, la numération plaquettaire et le taux de prothrombine.

Cette étude était limitée par un nombre conséquent de données manquantes. Une étude prospective avec des bilans biologiques systématisés et avec un recueil précis des données thromboemboliques et hémorragiques permettrait d'obtenir des résultats plus fiables.

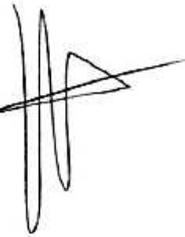
Des thérapeutiques alternatives sont en développement et pourraient permettre de s'affranchir de la problématique d'une anticoagulation curative par héparine non fractionnée en perfusion continue mais leur utilisation restent actuellement marginale dans la prise en charge des patients sous ECMO.

Vu

Strasbourg, le 12 aout 2019

Le président du Jury de Thèse

Professeur Paul Michel MERTES



Vu et approuvé

Strasbourg, le **13 SEP. 2019**

Le Doyen de la Faculté de médecine de Strasbourg

Professeur Jean STILIA



## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. Kollengode R. Treatment of Refractory Hypoxemia in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome-What Is the Available Evidence? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30:791-9.
2. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med.* 2016;42:889-96.
3. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc.* 2013;15:172-8.
4. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care.* 2014;2:15.
5. Cunningham D, Besser MW, Giraud K, Gerrard C, Vuylsteke A. Agreement between ACT and aPTT during extracorporeal membrane oxygenation shows intra- and inter-individual variation. *Perfusion.* 2016;31:503-7.
6. Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. *Pharmacotherapy.* 2012;32:546-58.
7. Samuel S, Allison TA, Sharaf S, Yau G, Ranjbar G, Mckaig N, et al. Antifactor Xa levels vs. activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. A pilot study. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41:499-502.
8. Price EA, Jin J, Nguyen HM, Krishnan G, Bowen R, Zehnder JL. Discordant aPTT and anti-Xa values and outcomes in hospitalized patients treated with intravenous unfractionated heparin. *Ann Pharmacother.* 2013;47:151-8.
9. Byun J-H, Jang I-S, Kim JW, Koh E-H. Establishing the heparin therapeutic range using aPTT and anti-Xa measurements for monitoring unfractionated heparin therapy. *Blood Res.* 2016;51:171-4.
10. Anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation - Wong - Journal of Emergency and Critical Care Medicine [Internet]. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <http://jeccm.amegroups.com/article/view/4078/4686>
11. Besser MW, Klein AA. The coagulopathy of cardiopulmonary bypass. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2010;47:197-212.
12. Lo B, Fijnheer R, Castigliego D, Borst C, Kalkman CJ, Nierich AP. Activation of hemostasis after coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2004;99:634-40.
13. Ternström L, Radulovic V, Karlsson M, Baghaei F, Hyllner M, Bylock A, et al. Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: a prospective observational study. *Thromb Res.* 2010;126:e128-133.
14. Long AT, Kenne E, Jung R, Fuchs TA, Renné T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost.* 2016;14:427-37.

15. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. 2016;20:387.
16. Dobrovolskaia MA, McNeil SE. Safe anticoagulation when heart and lungs are “on vacation”. *Ann Transl Med* [Internet]. mai 2015 [cité 18 août 2019];3(Suppl 1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4437941/>
17. Da Q, Teruya M, Guchhait P, Teruya J, Olson JS, Cruz MA. Free hemoglobin increases von Willebrand factor-mediated platelet adhesion in vitro: implications for circulatory devices. *Blood*. 2015;126:2338-41.
18. Panigada M, Artoni A, Passamonti SM, Maino A, Mietto C, L’Acqua C, et al. Hemostasis changes during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82:170-9.
19. Malferteiner MV, Philipp A, Lubnow M, Zeman F, Enger TB, Bein T, et al. Hemostatic Changes During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Prospective Randomized Clinical Trial Comparing Three Different Extracorporeal Membrane Oxygenation Systems. *Crit Care Med*. 2016;44:747-54.
20. Coquerel D, Delile E, Tamion F. Le glycocalyx: tapis protecteur de l’endothélium. *Réanimation*. 2013;22:173-80.
21. Koning NJ, Vonk ABA, Vink H, Boer C. Side-by-Side Alterations in Glycocalyx Thickness and Perfused Microvascular Density During Acute Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery. *Microcirculation*. 2016;23:69-74.
22. ELSO International Summary January 2017 [Internet]. [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.else.org/Portals/0/Files/Reports/2017/International%20Summary%20January%202017.pdf>
23. Dornia C, Philipp A, Bauer S, Stroszczyński C, Schreyer AG, Müller T, et al. D-dimers Are a Predictor of Clot Volume Inside Membrane Oxygenators During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artif Organs*. 2015;39:782-7.
24. Rastan AJ, Lachmann N, Walther T, Doll N, Gradistanac T, Gommert JF, et al. Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Int J Artif Organs*. 2006;29:1121-31.
25. Reed RC, Rutledge JC. Laboratory and clinical predictors of thrombosis and hemorrhage in 29 pediatric extracorporeal membrane oxygenation nonsurvivors. *Pediatr Dev Pathol*. 2010;13:385-92.
26. Favalaro EJ, Kershaw G, Mohammed S, Lippi G. How to Optimize Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Testing: Solutions to Establishing and Verifying Normal Reference Intervals and Assessing APTT Reagents for Sensitivity to Heparin, Lupus Anticoagulant, and Clotting Factors. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45:22-35.
27. Arnouk S, Altshuler D, Lewis TC, Merchan C, Smith DE, Toy B, et al. Evaluation of Anti-Xa and Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Heparin in Adult Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *ASAIO J*. 10 mai 2019;

28. Chu DC, Abu-Samra AG, Baird GL, Devers C, Sweeney J, Levy MM, et al. Quantitative measurement of heparin in comparison with conventional anticoagulation monitoring and the risk of thrombotic events in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2015;41:369-70.
29. Adatya S, Uriel N, Yarmohammadi H, Holley CT, Feng A, Roy SS, et al. Anti-factor Xa and activated partial thromboplastin time measurements for heparin monitoring in mechanical circulatory support. *JACC Heart Fail.* 2015;3:314-22.
30. Adatya S, Sunny R, Fitzpatrick MJ, Colvin M, Thennapan T, John R, et al. Coagulation factor abnormalities related to discordance between anti-factor Xa and activated partial thromboplastin time in patients supported with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:1311-20.
31. ELSO Anticoagulation Guideline 2014 [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.else.org/Portals/0/Files/alsoanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf>
32. Kostousov V, Nguyen K, Hundalani SG, Teruya J. The influence of free hemoglobin and bilirubin on heparin monitoring by activated partial thromboplastin time and anti-Xa assay. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:1503-6.
33. Avidan MS, Levy JH, van Aken H, Feneck RO, Latimer RD, Ott E, et al. Recombinant human antithrombin III restores heparin responsiveness and decreases activation of coagulation in heparin-resistant patients during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:107-13.
34. Mulder MMG, Fawzy I, Lancé MD. ECMO and anticoagulation: a comprehensive review. 2018;26:8.
35. Guermazi S, Znazen R. Les résistances aux traitements curatifs par l'héparine non fractionnée. /data/revues/02488663/v30i4/S0248866308007625/ [Internet]. 30 mars 2009 [cité 23 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/206812>
36. Doyle AJ, Hunt BJ. Current Understanding of How Extracorporeal Membrane Oxygenators Activate Haemostasis and Other Blood Components. *Front Med* [Internet]. 2018 [cité 31 août 2019];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00352/full>
37. Irby K, Swearingen C, Byrnes J, Bryant J, Prodhan P, Fiser R. Unfractionated heparin activity measured by anti-factor Xa levels is associated with the need for extracorporeal membrane oxygenation circuit/membrane oxygenator change: a retrospective pediatric study. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15:e175-182.
38. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care.* 2016;6:97.
39. Maurin N. [Heparin resistance and antithrombin deficiency]. *Med Klin (Munich).* 2009;104:441-9.
40. Morrisette MJ, Zomp-Wiebe A, Bidwell KL, Dunn SP, Gelvin MG, Money DT, et al. Antithrombin supplementation in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion.* 19 juin 2019;epub 267659119856229.

41. Serraj K, Mecili M, Azzouzi H, Ghiura CF, Andres E. Les thrombocytoses : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Médecine thérapeutique*. 2012;18:11-20.
42. Novak M, Schlagenhaut A, Bernhard H, Schweintzger S, Leschnik B, Muntean W. Effect of rivaroxaban, in contrast to heparin, is similar in neonatal and adult plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22:588-92.
43. Annich GM, Meinhardt JP, Mowery KA, Ashton BA, Merz SI, Hirschl RB, et al. Reduced platelet activation and thrombosis in extracorporeal circuits coated with nitric oxide release polymers. *Crit Care Med*. 2000;28:915-20.
44. Larsson M, Rayzman V, Nolte MW, Nickel KF, Björkqvist J, Jämsä A, et al. A factor XIIa inhibitory antibody provides thromboprotection in extracorporeal circulation without increasing bleeding risk. *Sci Transl Med*. 2014;6:222ra17.

---

**RESUME :**

La suppléance cardiopulmonaire par ECMO expose le sang à une grande surface non endothéliale nécessitant une anticoagulation curative. L'héparine en intraveineuse continue est la molécule de référence. Les hémorragies et les événements thromboemboliques sont en tête de la liste des complications de l'ECMO. La surveillance de l'héparinothérapie est couramment réalisée par la mesure du temps de céphaline activée (TCA) et la mesure de l'activité anti-Xa. Nous avons observé une régulière discordance entre ces deux mesures.

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique analysant les mesures de 399 couples TCA – activité anti-Xa parmi 69 patients ayant été traité par ECMO. L'objectif principal était de confirmer puis d'évaluer l'incidence de cette discordance. Les objectifs secondaires étaient de rechercher les paramètres biologiques associés à cette discordance puis d'analyser les événements thromboemboliques en fonction de la discordance.

Nous avons pu montrer que la discordance concernait 68% des mesures avec une faible corrélation entre le TCA-ratio et l'activité anti-Xa. Les facteurs influençant cette discordance étaient le taux de prothrombine, l'antithrombine et la numération plaquettaire. La discordance serait donc aggravée par un TP < 70%, une thrombopénie < 50 G/L et un taux d'antithrombine abaissé sans pour autant définir une valeur seuil.

Dans notre étude la présence d'une discordance n'a pas influencé la survenue d'un événement thromboembolique. Le niveau d'activité anti-Xa ainsi que le TCA-ratio étaient comparable dans les groupes avec et sans événements thromboemboliques. L'antithrombine, les D-dimères ainsi que la numération plaquettaire étaient également comparables entre les 2 groupes.

Notre étude a permis de montrer que la discordance entre la mesure du TCA et de l'activité anti-Xa est directement liée aux taux de prothrombine, à la numération plaquettaire et au taux d'antithrombine et devraient être pris en compte.

---

Rubrique de classement : Anesthésie-Réanimation

---

Mots-clés : Anticoagulation, ECMO, Héparine, Temps de céphaline activée, Activité anti-Xa, Évènements thromboemboliques.

---

Président : Pr Paul-Michel MERTES

Assesseurs : Pr Julien POTTECHER, Pr Michel KINDO, Dr Xavier DELABRANCHE, Dr Gharib AJOB

---

Adresse de l'auteur : Guillaume TRUMPPF  
24, Place de la Liberté  
67300 SCHILTIGHEIM

