



Interêt du PFA-100[marque déposée] chez des patients ayant bénéficié d'un circuit de C.E.C pre-heparines en chirurgie cardiaque

Karim Finance

► To cite this version:

Karim Finance. Interêt du PFA-100[marque déposée] chez des patients ayant bénéficié d'un circuit de C.E.C pre-heparines en chirurgie cardiaque. Sciences du Vivant [q-bio]. 2001. hal-01732384

HAL Id: hal-01732384

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732384>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

148910

DOUBLE

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2001

FACULTÉ DE MÉDECINE
N° 2

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

FINANCE Karim

Le 10 janvier 2001



**Interêt du PFA- 100 ® chez des patients ayant bénéficié d'un
circuit de C.E.C pré-héparinés en chirurgie cardiaque.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur	C. MEISTELMAN
Monsieur le Professeur	T. LECOMPTE
Monsieur le Professeur	D. LONGROIS
Monsieur le Professeur	JP. CARTEAUX

Président

}

}

}

juges

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 184383 5

199 f. 10d



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I
2001

FACULTÉ DE MÉDECINE
N°

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

FINANCE Karim

Le 10 janvier 2001

**Interêt du PFA- 100 ® chez des patients ayant bénéficié d'un
circuit de C.E.C pré-héparinés en chirurgie cardiaque.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur	C. MEISTELMAN	Président
Monsieur le Professeur	T. LECOMPTE	}
Monsieur le Professeur	D. LONGROIS	} juges
Monsieur le Professeur	JP. CARTEAUX	}

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOX - Marcel RIBON
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIEU - Pierre LANDES
Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ - Jean-Claude HUMBERT - Jacques LECLERE - Francine NABET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, Cytogénétique)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

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

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et traitement de l'image)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

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

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

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

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

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

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

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

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (Cardiologie et maladies vasculaires)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (Chirurgie vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (Hépatologie, gastro-entérologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (Chirurgie digestive)

3ème sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE

1ère sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

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

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

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

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN.

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le professeur Claude MEISTELMAN
Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Nous vous sommes extrêmement reconnaissant d'avoir
accepté de juger ce travail.

Nous avons bénéficié au cours de nos études de la
compétence et de la rigueur de votre enseignement.

Nous vous assurons de toute notre admiration et notre
profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le professeur Thomas LECOMPTE
Professeur d'Hématologie.

Nous vous remercions très sincèrement d'avoir accepté de juger notre travail.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le professeur Dan LONGROIS
Professeur d'anesthésie réanimation.

Vous nous avez confié le sujet de cette thèse et vous nous avez guidé tout au long de ce travail avec patience et discernement.

Nous avons apprécié la diversité de vos enseignements et la sûreté de votre jugement,

Puisse ce travail vous exprimer notre profonde estime.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le professeur Jean Pierre CARTEAUX
Professeur de chirurgie cardiaque et de transplantations cardio-thoraciques.

Nous avons apprécié vos qualités professionnelles et humaines
au lit du malade en travaillant à vos cotés lors de nos stages d'interne.

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail et c'est grâce
à votre immense disponibilité que celui-ci pu être réalisé.

Nous vous prions de croire en notre profond respect et en nos
remerciements les plus sincères.

A mes parents et grands parents

Vous m'avez soutenu et toujours fait confiance, je sais combien l'accomplissement de ce travail vous est cher.

A Christine

Avec tout mon amour pour ces 18 mois difficiles.

A Eugénie

Avec tout l'amour et l'enthousiasme de son papa qui sera dorénavant plus disponible.

A Miloud sans qui toute cette longue aventure n'aurait pu être concrétisée.

A mes amis

A toutes les équipes des cliniques d'ESSEY-LES-NANCY, JEANNE D'ARC et AMBROISE PARE qui m'ont accueilli si chaleureusement.

SERMENT

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

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

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

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

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



	<u>Page</u>
• INTRODUCTION	19
• REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	22
I. Les troubles des fonctions plaquettaires entraînés par la circulation extra corporelle (CEC) en chirurgie cardiaque.....	23
Ia. Introduction.....	23
Ib. Les troubles de l'hémostase engendrés par la CEC	24
Ib-1. L'hémodilution.....	24
Ib-2. L'adsorption des protéines plasmatiques.....	25
Ib-3. L'atteinte plaquettaire.....	25
Ib-3a. La thrombopathie.....	26
Ib-3b. La thrombopénie.....	29
II. Les circuits de CEC pré-héparinés.....	32
IIa. Introduction.....	32
IIb. Les contraintes mécaniques	32
IIb1. Les pressions	32
IIb2. Les tensions de surface	33
IIc. Les réactions biochimiques.....	33
IIc1. La formation de protéases	33
IId. Le retentissement de la CEC sur les plaquettes	34
IIE. Prévention pharmacologique du saignement	35
IIe1. L'aprotinine	35
IIe2. L'acide tranéxamique.....	36
IIf. Structures des circuits de CEC pré-héparinés	36
IIf1. Introduction	36

IIf2. Techniques de recouvrement des surfaces de circuits de CEC pré-héparinés	37
IIf2.a La liaison ionique.....	37
IIf2.b la liaison covalente	38
IIf2.c La liaison électrostatique de Van Der Waals	38
IIf2.d la liaison mixte ionique et covalente	39
IIf3. Les études cliniques	40
IIf4. Conclusion	41
III. Présentation de l'appareil PFA- 100 ® du laboratoire Dade-Behring.....	43
IIIa. Introduction	43
IIIb. Historique	44
IIIc. Présentation des différents des éléments du PFA- 100 ®	44
IIIc1. Le carrousel.....	45
IIIc2. Le compartiment de la solution déclenchante.....	45
IIIc3.L'écran à cristaux liquides.....	46
IIIc4.Le clavier.....	46
IIIc5. L'imprimante.....	46
IIId. Principe de l'analyse des fonctions plaquettaires.....	47
IIId1. Valeur normale du temps d'occlusion (TO).....	49
IIIe. Recueil et préparation des spécimens.....	50
IIIe1. La cartouche test.....	51
IIIe2. Description de la procédure	53
IIIe2a. Préparation des cartouches tests	53
IIIe2b. Distribution de l'échantillon	53
IIIf. Limites de la technique	54
IIIg. Critères de qualité et reproductibilité	55

IIIh. Résultats de la littérature	56
IIIh1. PFA- 100 ® et fonction plaquettaire	56
IIIh2. PFA- 100 ® hématocrite et nombre de plaquettes	57
IIIh3. PFA- 100 ® et médicaments anti-agrégants plaquettaires	57
IIIh4. Comparaison entre le PFA- 100 ® et le temps de saignement ...	59
IIIh5.Comparaison entre le PFA- 100 ® et les tests d'agrégation plaquettaire	61
IIIh6. PFA- 100 ® et chirurgie cardio- thoracique	62
IIIh7.PFA- 100 ® et maladie de Von Willebrand	62
IIIh8.Place du PFA- 100 ® dans l'exploration de l'hémostase primaire	62
IIIi. Conclusion	67
IV. Patients et méthode	68
IVa. Patients étudiés.....	69
IVb. Méthodes.....	69
IVb.1. Protocole concernant l'anesthésie.....	69
IVb.2. Protocole concernant le remplissage.....	70
IVb.3. Protocole concernant l'anticoagulation.	70
IVb.4. Protocole concernant l'administration d'antifibrinolytique. .	71
IVb.5. Méthode d'analyse des résultats du PFA- 100 ®	71
IVb.6. Recueil des paramètres en réanimation.....	73
IVb.6.a Evolution en réanimation.....	73
IVb.7. Analyse statistique.....	73
V. Résultats	74
Va. Population, données cliniques	74
Vb. Résultats concernant le PFA- 100 ®	83

VI. Discussion	92
VIa. Saignement et type de circuit	92
VIb. Troubles du rythme et type de circuit	94
VIc. Relation entre la valeur prédictive du PFA- 100 ® et le saignement post opératoire.....	94
VId. Ce manque de pouvoir prédictif du PFA- 100 ® peut-il s'expliquer par une dispersion importante du nombre des plaquettes ou de l'hématocrite ?	95
VII. LIMITES ET CRITIQUES DE L'ETUDE	95
VIIa. Limites liées au groupe de patients	95
VII.b Limites liées à la méthodologie.....	96
VIIb1. Problèmes concernant l'interprétation du PFA- 100 ® :	96
• CONCLUSION	99
• BIBLIOGRAPHIE	101
• Autres tableaux	112



- **INTRODUCTION.**

En Europe, environ 600 000 patients /an font l'objet d'une chirurgie cardiaque, 10 à 20 % d'entre eux présentent un saignement post opératoire excessif. Cette complication expose les patients aux risques transfusionnels et conduit chez 3 à 5% des patients à une reprise chirurgicale. Il en résulte une augmentation de la mortalité (multipliée par 3 en cas de réintervention) et de la morbidité hospitalière (transmission virale, poumon transfusionnel, infection du site opératoire, insuffisance rénale, durée d'hospitalisation). [1]

L'hémorragie en chirurgie cardiaque est multifactorielle. Elle est liée aux conséquences de la circulation extra corporelle (CEC), aux antécédents du patient (coagulopathie constitutionnelle ou acquise), au type et à la qualité du geste chirurgical. Les perturbations de l'hémostase post-CEC sont caractérisées par une diminution de la concentration et de l'activité des facteurs plasmatiques de la coagulation et des facteurs inhibiteurs de la fibrinolyse, une thrombinogénèse résiduelle, une fibrinolyse, une thrombopénie et une thrombopathie. L'hypothermie, soit volontaire (CEC) soit secondaire à la vasodilatation induite par les agents anesthésiques est également responsable d'une efficacité moindre des processus de coagulation. [2] [3]

La thrombopathie et la thrombopénie sont habituellement reconnues comme les éléments déterminants dans la survenue des diathèses hémorragiques observées après CEC. La thrombopathie et la thrombopénie sont induites par une exposition du sang aux matériaux étrangers (PVC, polyuréthane, polycarbonate, polypropylène, polyéthylène, polyester, téflon, silicone, caoutchouc naturel, métaux, céramique etc...). Cette surface de contact atteignant plusieurs mètres carrés, active les plaquettes. Les recherches en hémostase et en immunologie ont contribué au développement de surfaces biocompatibles : les circuits de CEC pré-héparinés.

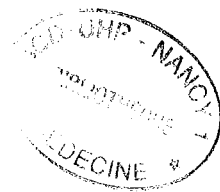
Ce travail possède un double objectif : dans un premier temps nous comparons le retentissement des circuits de CEC pré-héparinés sur la thrombopathie, la thrombopénie, le saignement, en les comparant aux circuits standard non héparinés. Dans un deuxième temps nous analysons la fonction plaquettaire étudiée à l'aide de l'analyseur PFA- 100 ®, conçu par

le laboratoire Dade-Behring, qui propose une approche innovante de l'étude de la fonction plaquettaire. Son principe est fondé sur la mesure du temps de formation du clou plaquettaire en sang total, à contrainte de cisaillement élevée.



• **REVUE BIBLIOGRAPHIQUE .**

I. Les troubles des fonctions plaquettaires entraînés par la circulation extra corporelle (CEC) en chirurgie cardiaque.



Ia. Introduction.

La CEC permet de substituer temporairement les fonctions cardiaques et pulmonaires. Utilisée depuis 1953, elle a permis le développement de la chirurgie cardiaque. Aujourd'hui, plus de 600 000 CEC sont réalisées chaque année en Europe en chirurgie cardiaque conventionnelle. Grâce à des modifications techniques, son utilisation s'est étendue également aux domaines de l'assistance circulatoire de courte et de moyenne durée ainsi qu'à l'assistance respiratoire. Dans ce contexte, en plus des complications liées à l'anesthésie et aux procédures chirurgicales lourdes, la CEC est caractérisée par une activation des éléments sanguins [4] [5], un relargage de substances vasoactives [6] [7], une anomalies du tonus vasculaire, une pathologie embolique. Il en résulte des troubles de la perméabilité capillaire [8] [9] entraînant des dysfonctions rénales, pulmonaires, cérébrales [10] [11], hépatiques, pancréatique, une ischémie digestive, une diminution des capacités de défense de l'organisme et des anomalies de l'hémostase[12].

L'hémorragie non chirurgicale post CEC établie par les résultats biologiques de l'hémostase est un problème important, représentant 25 % des concentrés globulaires destinés à la chirurgie cardiaque aux Etats Unis. Les saignements anormaux définis comme des besoins transfusionnels supérieurs à 10 concentrés globulaires sont de 3-5 %. La cause la plus fréquente est un déficit transitoire des fonctions plaquettaires [12]. Les pertes sanguines importantes et la transfusion exposent les patients aux risques transfusionnels (transmission virale, poumon transfusionnel) [1] et aux conséquences d'une réintervention pour tamponnade ou décaillottage (augmentation du risque d'infection du site chirurgical).

Ib. Les troubles de l'hémostase engendrés par la CEC.

L'hémodilution, l'hypothermie, le contact massif du sang avec des surfaces thrombogènes (péricarde, compresses, circuit de CEC), le brassage du sang avec l'air (aspiration, oxygénateurs), la contamination du sang par des particules, les contraintes mécaniques induites par les pompes, l'utilisation de doses importantes d'héparine et leur neutralisation par la protamine, génèrent des modifications intriquées structurelles et /ou fonctionnelles des éléments cellulaires et plasmatiques sanguins.

Les perturbations de l'hémostase post-CEC sont caractérisées par :

- une diminution de la concentration et / ou de l'activité des facteurs plasmatiques de la coagulation et des facteurs inhibiteurs de la fibrinolyse,
- une fibrinolyse, une thrombopénie et une thrombopathie.

Par ailleurs, de nombreux patients présentent avant l'intervention une anomalie acquise de l'hémostase, liée à leur état pathologique nécessitant un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant, qui augmente le risque hémorragique postopératoire.

Nous ciblerons notre exposé sur les fonctions plaquettaires et la CEC.

Ib-1. L'hémodilution

Dès la phase initiale de la CEC, et en rapport avec l'hémodilution induite par l'amorçage du circuit et par l'administration de la solution de cardioplégie, on observe une diminution de 40 à 50% de l'hématocrite et de la concentration des protéines plasmatiques [12]. Les facteurs de la coagulation II, VII, IX, X, et XIII diminuent dans la même proportion. La concentration du facteur V diminue plus que ne le voudrait l'hémodilution alors que le taux du facteur VIII reste normal [13]. Habituellement, le taux résiduel des facteurs est suffisant pour assurer une hémostase efficace. Les enfants ou les adultes de petit poids ont un volume sanguin total réduit et subissent les effets de l'amorçage de la CEC de façon plus importante pouvant présenter une coagulopathie de dilution nécessitant une

compensation par transfusion. La concentration des facteurs plasmatiques de la coagulation se normalise vers la 12^{ème} heure post opératoire [14].

Ib-2. L'adsorption des protéines plasmatiques

Lors du premier contact du sang avec une surface artificielle, les protéines plasmatiques sont adsorbées sur cette surface, la recouvrant d'une couche protéique de 200 Å environ. Les caractéristiques physiques et chimiques du matériel influencent la quantité de protéines adsorbées [15]. Parmi les protéines plasmatiques, le fibrinogène est adsorbé de façon sélective. Les surfaces hydrophobes adsorbent plus le fibrinogène que les surfaces hydrophiles. Le fibrinogène adsorbé subit rapidement des modifications de sa conformation. Une partie du fibrinogène sera déplacée par des formes activées de kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et par le facteur XII [16] [17]. Dans une moindre mesure, d'autres protéines plasmatiques sont également adsorbées sur les surfaces artificielles [18] [19], en quantité variable suivant la nature de la surface : albumine, prékallikreine, KHPM, facteur XII, facteur VON WILLEBRAND, fibronectine, thrombospondine, hémoglobine, immunoglobulines etc....

Au cours de la CEC, après la création en quelques minutes du dépôt protéique, un équilibre dynamique s'établit entre les protéines adsorbées et les protéines circulantes, certaines protéines sont détachées de la surface ou dégradées et remplacées par de nouvelles protéines. La thrombogénicité et la stimulation des fonctions plaquettaires se modifient ainsi au cours du temps au contact de la surface des circuits [18] [19].

En fin de CEC, le fibrinogène plasmatique qui a subi à la fois l'effet de l'hémodilution et l'effet de l'adsorption sur les surfaces du circuit, présente un taux plasmatique aux environs de 1,5 g /l, ce qui est compatible avec une hémostasie normale.

Ib-3. L'atteinte plaquettaire

La CEC induit une thrombopathie et une thrombopénie qui sont habituellement reconnues comme être des éléments déterminants dans la survenue des hémorragies observées après CEC [20] [21].

Ib-3a. La thrombopathie

La plupart des auteurs s'accorde pour attribuer une grande importance à la dysfonction plaquettaire dans la genèse des troubles de l'hémostase post CEC. Cependant, les mécanismes de cette dysfonction restent controversés. Dès les premières minutes de CEC, le temps de saignement est significativement allongé, cette anomalie s'aggrave tout au long de la CEC pour atteindre 30 minutes (méthode d'Ivy) après 2 heures de CEC [12] [22] [23]. Il a été montré, par des études *in vitro*, qu'au cours de la CEC, les plaquettes perdent leur capacité à interagir avec les couches sous endothéliales des vaisseaux [24]. De même, durant la CEC, apparaît une diminution importante de l'agrégation *in vitro* (ADP, adrénaline, collagène, ristocétine) [25]. Le temps de saignement revient à 15 min après l'injection de protamine et les tests d'agrégation *in vitro* se normalisent en 2 à 4 heures après la CEC. Le mécanisme de la dysfonction plaquettaire après CEC n'est pas complètement élucidé. Une hypothèse serait de considérer que la plaquette se trouve, après la CEC, dans un état réfractaire comparable à celui observé après une activation intense *in vitro* par l'ADP [26]. Des études expérimentales et cliniques corroborent cette hypothèse : la prévention de l'activation plaquettaire par la protaglandine E1 ou la prostacycline atténue l'activation plaquettaire après CEC [27] [28].

La CEC induit une activation plaquettaire par plusieurs mécanismes :

- Augmentation des agonistes circulants : thrombine, ADP, adrénaline.

Il existe, avec les doses d'héparine classiquement utilisées, une formation de thrombine résiduelle pendant la CEC. La thrombine est un puissant agoniste plaquettaire qui active les plaquettes par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique [29]. L'ADP, libérée

par les globules rouges dans le plasma suite à l'hémolyse induite par la CEC peut participer à l'activation plaquettaire. Le stress opératoire, le flux non pulsatile généré par la pompe de CEC augmentent la concentration plasmatique d'adrénaline [30].

- L'hypothermie en elle-même participe à l'activation plaquettaire [2] [4] et diminue la synthèse de thromboxane A2 [3].

- Présence au niveau du circuit de CEC (pompe, oxygénateur, aspirateur) de forces de cisaillement élevées.

- Brassage et création d'une interface air-sang (aspirateur de cardiectomie [31], oxygénateur à bulles). Avec les oxygénateurs à membrane (pas de contact direct entre air et sang), il existe une baisse initiale du nombre des plaquettes circulantes puis une récupération partielle au cours de la CEC [21]. Par contre, avec les oxygénateurs à bulles, la diminution du nombre des plaquettes circulantes se poursuit tout au long de la CEC, sans phase de récupération [32].

- Phénomène d'auto-amplification ou de recrutement des plaquettes environnantes. Les plaquettes activées expriment dans leur environnement des agonistes :

- Libération du contenu des granules intracytoplasmiques (sérotonine, ADP, fibrinogène),

- Production de thromboxane A2,

- Développement au niveau de leur membrane de plusieurs activités pro-coagulantes aboutissant à la génération de thrombine.

L'activation plaquettaire est mise en évidence au cours de la CEC par l'augmentation plasmatique ou urinaire de différents marqueurs biochimiques : β thromboglobuline (β TG), facteur 4 plaquettaire (PF-4), thromboxane B2 (métabolite stable du thromboxane A2 [27]). A la fin de la CEC, les concentrations de β TG et de PF4 diminuent à une vitesse correspondant à leur catabolisme (2 à 4 heures). Il existe un pic plasmatique transitoire de PF-4 au moment de l'héparinisation qui est probablement en relation avec un déplacement du PF4 à partir des cellules endothéliales par l'héparine plutôt

qu'à une sécrétion à partir des granules alpha plaquettaires. L'argument en faveur de cette hypothèse est qu'il n'y a pas d'augmentation de la concentration de β TG. Cependant, il n'a pu être mis directement en évidence une diminution de son taux intraplaquettaire [22].

La glycoprotéine GMP-140 de la membrane granulaire s'extériorise de la membrane plaquettaire après le processus de dégranulation. En utilisant un anticorps monoclonal spécifiquement dirigé contre la GMP-140, il a pu être démontré par des techniques de cytométrie de flux, l'augmentation durant toute la CEC du nombre de plaquettes dégranulées circulantes. Le taux de plaquettes activées ainsi détectées atteint 29% en fin de CEC [33]. La sécrétion des granules denses a été mise en évidence par des techniques de microscopie électronique et par utilisation de sérotonine marquée au 14 C.

Comme on l'a vu précédemment, un film protéique se dépose sur toutes les surfaces du circuit de CEC dès les premiers instants de contact avec le sang. Cette couche protéique est composée essentiellement de fibrinogène. L'activation plaquettaire génère une modification de la conformation de la glycoprotéine membranaire IIb-IIIa, la rendant apte à se lier aux protéines adhésives comme le facteur Von Willebrand et le fibrinogène. Le fibrinogène recouvrant le circuit de CEC va entraîner, par l'intermédiaire de GPIIb-IIIa, l'adhésion des plaquettes activées. L'adhérence des plaquettes à la surface du circuit intervient très rapidement, le nombre de plaquettes fixées à la surface du circuit étant proportionnel à la quantité de fibrinogène détecté par anticorps [34]. Au cours de la CEC, les plaquettes liées à la surface du circuit fragmentent leur membrane sous les turbulences du circuit et sont remises en circulation avec une perte de récepteurs. Plusieurs études ont montré au cours de CEC *in vitro* ou *in vivo*, la diminution progressive du nombre des récepteurs GPIb, GPIIb-IIIa, et des récepteurs adrénergiques au niveau des plaquettes circulantes [33] [34] [[36] [37]. Des fragments plaquettaires porteurs de GP IIIa ont été retrouvés sur les parois du circuit de CEC [21]. Le complexe GPIIb-IIIa participe au mécanisme de consommation des plaquettes pendant la CEC, cependant le déficit de ce complexe ne prévient pas complètement de la chute plaquettaire ni de l'activation plaquettaire mesurée par la libération de la β TG [12]. *In vitro*, l'incubation des plaquettes avec la plasmine entraîne une dégradation des GPIb membranaires associée à une perte du

facteur Von Willebrand. L'altération des plaquettes par la plasmine n'est pas prouvée cependant l'aprotinine (inhibiteur de protéase) minimise la perte du GP Ib après CEC, mettant en évidence une implication de la plasmine dans le dysfonctionnement plaquettaire.[12]

Néanmoins, il n'existe aucune corrélation entre le saignement post opératoire et l'activation des plaquettes ou des anomalies membranaires plaquettaires.[12]

Ib-3b. La thrombopénie.

Une baisse brutale du taux des plaquettes est observée dès les premiers instants de la CEC, cette disparition des plaquettes se poursuit de façon moins intense tout au long de la CEC et peut atteindre 50 à 60 % du chiffre initial tout en restant au-dessus de 100 G /l. La numération plaquettaire se normalise dans les premiers jours qui suivent l'intervention.

Les principales causes d'apparition de la thrombopénie sont :

- a) l'hémodilution induite par l'amorçage du circuit,
- b) la formation de micro-thrombi intravasculaires,
- c) l'adhésion et l'agrégation des plaquettes aux surfaces du circuit.

Des études de cinétique plaquettaire à l'aide de plaquettes marquées à l'indium 111 montrent une séquestration au niveau des filtres et de l'oxygénateur du circuit, au niveau hépatique ainsi qu'au niveau splénique et pulmonaire. Les embolies plaquettaires ont été impliquées dans la dysfonction d'organe après la CEC : myocardique, pulmonaire, cérébrale et rénale [38-42]. L'adhérence et l'agrégation plaquettaire aux surfaces du circuit ainsi que la formation de micro-thrombi intravasculaires sont directement liées aux phénomènes d'activation plaquettaire précédemment décrits.

Il existe en fin de CEC une diminution du nombre des plaquettes circulantes. Leur population est hétérogène : les plaquettes peuvent être normales, dégranulées ou partiellement dégranulées ou encore ayant perdu leurs récepteurs membranaires. Ces altérations plaquettaires varient suivant les conditions de réalisation de la CEC (matériels, durée, degré d'hypothermie, interactions médicamenteuses). L'intrication de l'ensemble de

ces facteurs participe aux anomalies des fonctions plaquettaires observées au décours d'une CEC.

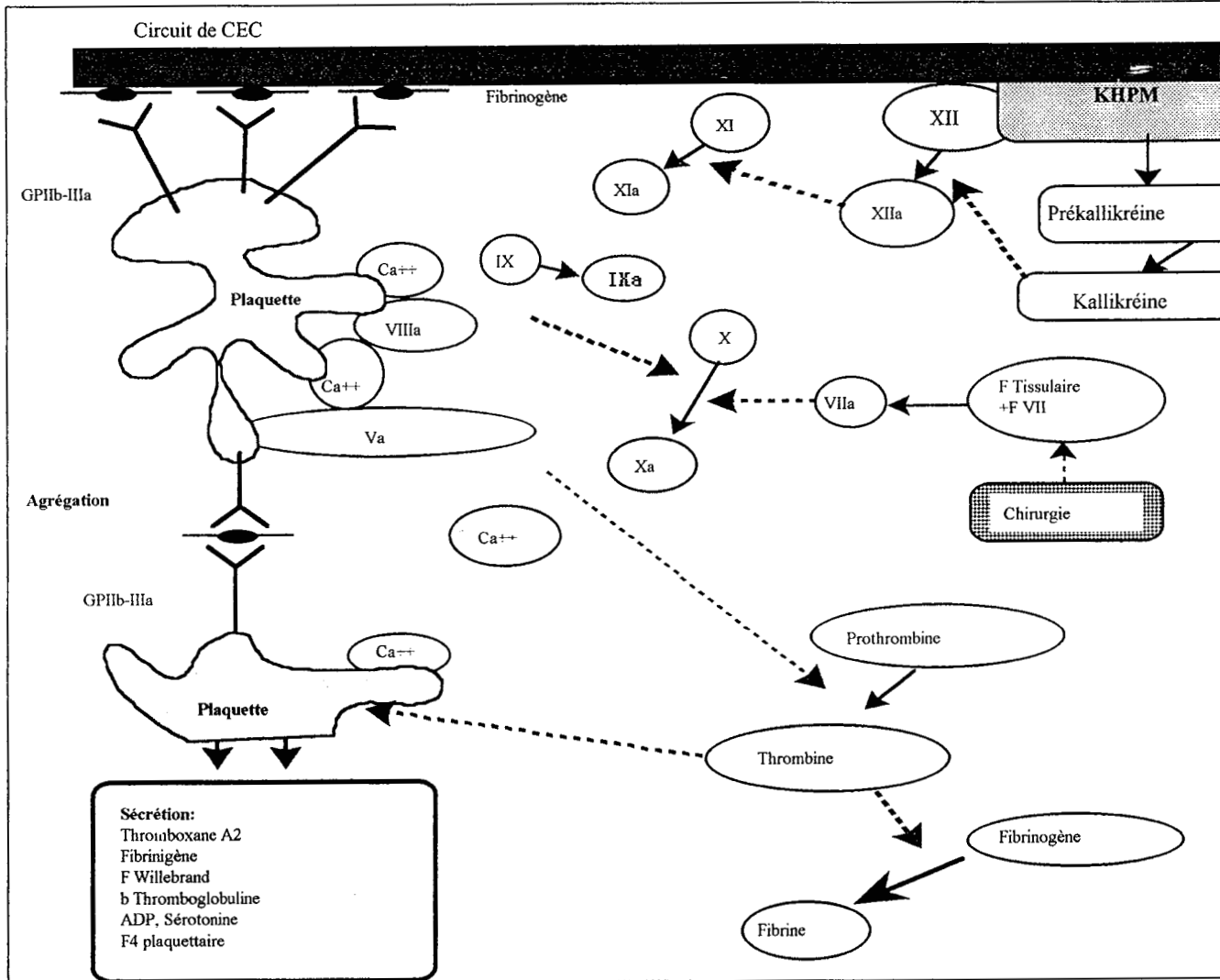


Figure 1 Modifié d'après Carteaux. Circulation extra-corporelle, thrombose artérielle, 1995 : p 64. Plaquettes, coagulation et CEC. Schéma des différentes voies d'activation plaquettaire et d'activation de la coagulation intervenant durant la CEC. Système contact; activation et sécrétion plaquettaire; activité pro coagulante de la plaquette; liaison fibrinogène-GPIIb-IIIa et agrégation plaquettaire, voie intrinsèque et extrinsèque de la coagulation.

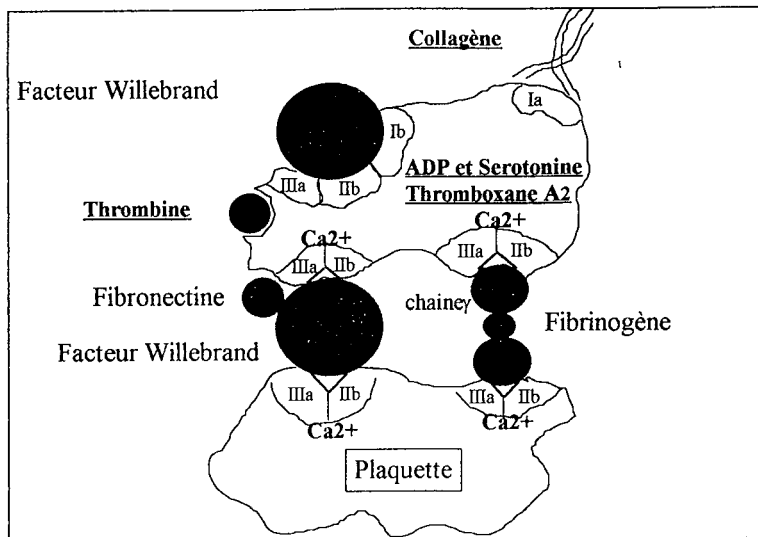


Figure 2 : Schéma des interactions entre les récepteurs de la membrane plaquettaire (GPIa, GPIb, GPIIb-IIIa), les protéines et une lésion endothéliale. Le collagène, la thrombine, l'ADP, la sérotonine, et le thromboxane A2 génèrent une activation plaquettaire. (Adapté d'après Stein et Coll. J Am Coll Cardiol, 1989(14) : 813-836.)

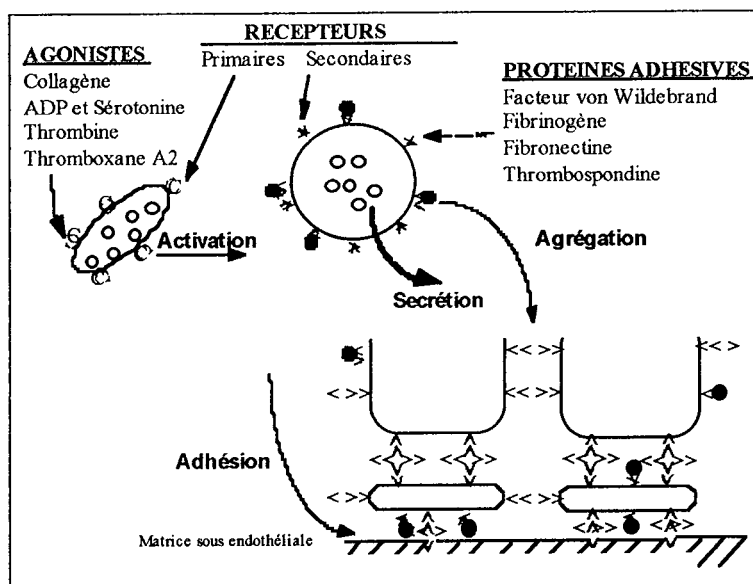


Figure 3 : Schéma représentant le recrutement d'une plaquette circulante par une lésion endothéliale. Mise en jeu des récepteurs primaires (existant à l'état basal), des récepteurs secondaires (modification de forme de GPIIb-IIIa), modifications de forme de la plaquette, relations plaquettes-protéines d'adhésion, sécrétion et agrégation. (Adapté d'après Stein et Coll. J Am Coll Cardiol, 1989(14) : 813-836.)

II. Les circuits de CEC pré-héparinés.

IIa. Introduction.

Depuis la première expérience en chirurgie cardiaque utilisant une CEC en 1953, de nombreuses améliorations en matière de CEC ont été réalisées. Les recherches en hémostase et en immunologie ont contribué au développement de surfaces biocompatibles. La CEC favorise à elle seule un grand nombre de perturbations hémobiologiques, susceptibles d'influencer la stratégie transfusionnelle en chirurgie cardiaque.

Ces perturbations hémobiologiques sont secondaires à des contraintes mécaniques et à des réactions biochimiques :

- les contraintes mécaniques sont dues au contact des éléments figurés du sang sur les parois de la pompe, de la chambre d'oxygénation et aux forces rhéologiques appliquées sur les cellules.
- les réactions biochimiques sont induites par les contraintes mécaniques.

L'hémodilution obligatoire, secondaire à l'amorçage du circuit de CEC, entraîne également des répercussions hémobiologiques.

IIb. Les contraintes mécaniques.

IIb1. Les pressions.

Les pressions exercées sur les cellules sanguines lors des CEC ne semblent pas beaucoup plus fortes qu'en régime circulatoire physiologique. D'après Blackshear [43], la pression ne peut être tenue pour responsable de la destruction cellulaire, même lors des CEC pulsées [5].

- Les chocs, les contacts et les forces de cisaillements induits par la pompe représentent les facteurs les plus dommageables. La CEC induit des déformations érythrocytaires (sphérocytes, schizocytes) ainsi qu'une inhibition des fonctions phagocytaires

des leucocytes. Les plus grosses destructions cellulaires sont causées par le contact des cellules sur les parois non endothélialisées du système de CEC. Le choix du matériau utilisé dans la composition des circuits de CEC est important. Les surfaces les plus utilisées actuellement sont le PVC (polychlorure de vinyl) et le silastic. L'aspiration de sang du champ opératoire récupéré sous forte dépression, est également un facteur important de destruction des cellules hématologiques.

Iib2. Les tensions de surface.

Les tensions de surface provoquent une hémolyse par déformation brutale des parois de l'érythrocyte secondaire à la fixation de bulles gazeuses. De ce point de vue, l'oxygénateur a une importance capitale dans la préservation des cellules sanguines. En effet, les oxygénateurs à bulles créent plus de lésions cellulaires (hémolyse) que les oxygénateurs à membrane. L'interface air sang, permettant l'hématose, provoque des forces électrostatiques sur les parois globulaires conduisant à l'hémolyse. Ces forces électrostatiques modifient également la configuration des protéines sanguines, favorisant ainsi l'agrégation plaquettaire, l'activation du complément et la formation de kinines. Les nouveaux systèmes de régulation du flux d'oxygène ont permis de minimiser ces répercussions. Parallèlement, cette hémolyse libère de l'ADP et stimule ainsi l'agrégation plaquettaire. Cette hémolyse, constante, est facilement révélée par une augmentation régulière, dès le début de la CEC, de l'hémoglobine libre plasmatique.

Iic. Les réactions biochimiques.

Iic1. La formation de protéases.

Les protéases sont induites par la CEC. L'activation du facteur Hageman (facteur XII) par contact sur les parois de la CEC entraîne la formation de kallicréine, la libération de

kininogène de haut poids moléculaire, et l'activation du système du complément et des protéines fibrinolytiques. Ces protéases engendrent des perturbations :

- **Hémostatiques**, par anomalie des fonctions plaquettaires et par fibrinolyse. L'héparinisation du circuit de CEC empêche l'apparition d'une CIVD et d'une fibrinolyse secondaire. Les PDF augmentent toujours en fin de CEC mais reviennent à la normale dès la 12^{ème} heure post-opératoire.

- **Hémodynamiques**, témoins de l'activité vasomotrice des médiateurs formés. La bradykinine, vasodilatatrice, contribue à augmenter la perméabilité vasculaire et à favoriser l'hypotension artérielle.

- **Inflammatoires** : elles réalisent le syndrome inflammatoire post-opératoire généralisé non septique, (« whole body inflammatory reaction »), de conséquences systémiques multiples (reins et poumons etc..).

Ces réactions s'observent dès le début de la CEC, mais sont vite ralenties par l'hypothermie. A la période de réchauffement, ces réactions enzymatiques se réactivent. Une molécule exerçant une activité inhibitrice sur ces protéases fait encore l'objet de recherche.

IId. Le retentissement de la CEC sur les plaquettes.

Il se traduit par une thrombopénie (baisse de 30 % à 50 %). L'activation plaquettaire peut être appréciée par le taux plasmatique d'histamine [12]. L'histaminémie augmente très rapidement dès le début de la CEC traduisant un phénomène de « premier passage » correspondant à un premier contact des plaquettes avec la surface des circuits de CEC. Le taux d'histamine demeure élevé durant les premières heures post-opératoires par rapport à celui d'une population témoin ayant subi une intervention de même durée mais sans CEC.

Le nombre de plaquettes demeure bas durant les 4 à 5 premiers jours post-opératoires et redevient normal après le 7^e jour [14].

Pour les oxygénateurs à bulles, le dysfonctionnement plaquettaire est relié à la durée de la CEC et au degré d'hypothermie. La durée de ces anomalies est relativement courte, le temps de saignement redevenant normal entre la 2^e et la 4^e heure après la fin de la CEC.

En diminuant la viscosité sanguine, l'hémodilution réduit les dégâts mécaniques sur les cellules. L'utilisation d'albumine à 4 % pour le priming de la CEC s'est avérée efficace pour réduire les anomalies plaquettaires (effet de tapissage des parois par les macromolécules).

Ile. Prévention pharmacologique du saignement

L'utilisation des antifibrinolytiques permet de diminuer le recours aux produits sanguins homologues. Les indications de l'aprotinine et de l'acide tranéxamique se sont progressivement étendues à la chirurgie cardiaque.

Ile1 . L'aprotinine

L'aprotinine (Iniprol®, Antagosan®, Trasylol®) est un inhibiteur de la plasmine, de la trypsine, de la chymotrypsine et de la kallicréine. Son action est très rapide (quelques minutes) et se poursuit pendant 30 à 150 minutes en fonction de la dose injectée et de la fonction rénale (élimination par voie rénale). La disparition du produit de l'organisme est totale en 5 à 6 heures. Ses effets secondaires sont peu nombreux et dominés par le risque de manifestations allergiques.

Le mécanisme d'action reste encore imprécis. L'aprotinine réduit la fibrinolyse en inhibant la formation de la plasmine à partir du plasminogène. Pour beaucoup d'auteurs, la principale raison de l'effet bénéfique sur le saignement peropératoire est liée à son action protectrice des fonctions plaquettaires. L'aprotinine empêche l'activation plaquettaire, en préservant une réponse physiologique normale pour l'hémostase primaire. La plasmine

provoque un déplacement des récepteurs au facteur Willebrand (GPIb) sur la membrane plaquettaire, aboutissant à une activation [12]. Les inhibiteurs de la plasmine semblent préserver le site d'adhésion plaquettaire GPIb. Il est envisagé que l'aprotinine possède une action directe sur la modulation de l'activité de ce site par le biais d'une protéine enzymatique régulatrice sensible aux inhibiteurs des protéases. Les pertes sanguines sont diminuées d'environ 50 % dans les groupes traités par l'aprotinine par rapport au groupe témoin. Cette réduction est encore plus importante lors de réinterventions cardiaques (1 509 versus 286 ml) [14].

Ile2. L'acide tranéxamique.

L'acide tranéxamique (Exacyl ®) possède une action anti-hémorragique par inhibition de la transformation du plasminogène en plasmine et limite la fibrinolyse. Après administration tant par voie veineuse que par voie orale, la concentration sanguine de l'acide tranéxamique chute totalement dès la 6^{ème} heure. Les manifestations cutanées allergiques sont les effets secondaires les plus courants. Utilisé par voie intraveineuse lente, à la posologie de 15 mg/ kg avant l'héparinisation pré CEC et après l'injection de protamine, Isetta met en évidence une diminution de 40 % des pertes sanguines par rapport à la population témoin [7]. Des études ultérieures permettent de confirmer la place de l'acide tranéxamique dans la stratégie transfusionnelle en chirurgie cardiaque.

IIf. Structures des circuits de C.E.C pré-héparinés.

IIf1. Introduction.

La CEC implique une exposition du sang avec des matériaux étrangers (PVC, polyuréthane, polycarbonate, polypropylène, polyéthylène, polyester, téflon, silicone, caoutchouc naturel, métaux, céramique etc...). Cette surface de contact qui atteint plusieurs

mètres carrés, active les mécanismes de défenses humoraux et cellulaires engendrant plusieurs système en cascade appelé syndrome de reperfusion ou de post perfusion (kirklin 1989) et plus particulièrement la réaction inflammatoire diffuse non spécifique de l'organisme lié à l'interaction des éléments circulants du sang avec les surfaces étrangères.

L'amélioration des circuits de CEC passe par une meilleure hémocompatibilité du matériel. Afin de parvenir à ce but, il existe deux théories :

- 1) Remplacer un matériel incompatible par un autre plus approprié.
- 2) Recouvrir l'aire de contact par une surface compatible avec le sang.

IIf2. Techniques de recouvrement des circuits de CEC pré-héparinés :

Le revêtement des circuits de CEC par des substances biocompatibles modifie les réactions au contact de la surface étrangère et cela permet de réduire les complications post opératoires. Afin de retarder et de prévenir la formation des thrombus par le matériel, l'héparine avec ses propriétés anticoagulantes, a été choisie comme interface. L'héparine n'a pas de propriétés adhésives, c'est pourquoi afin de fixer celle ci sur une surface synthétique il faut la lier chimiquement à un composant intermédiaire.

Pour cela, on décrit 4 techniques de traitement de surface par l'héparine.

II f2.a La liaison ionique

La liaison ionique consiste à lier l'héparine (chargée négativement) au chlorure de benzalkonium (ammonium quaternaire cationique) et aux substances synthétiques par liaisons ioniques. Cependant, cette liaison est instable avec l'amorçage du circuit.

II f2.b La liaison covalentes (CARMEDA)

Cette technique n'est pas utilisable sur le plan pratique devant la diversité des matériaux utilisés en CEC (le procédé chimique de liaison covalente devant être modifié pour chaque type de surface). Ce problème est résolu par l'utilisation d'une couche intermédiaire constituée d'un polymère type polyéthylène – inine (PEI) fixée sur toutes les surfaces. L'héparine se fixe par liaison covalente tout en préservant sa nature anticoagulante. L'inconvénient du procédé est que lorsque survient une fragilisation du revêtement ce dernier se détache en couche de la surface laissant apparaître des zones thrombogéniques.

II f2.c Liaison électrostatiques de Van Der Waals (DURAFLO)

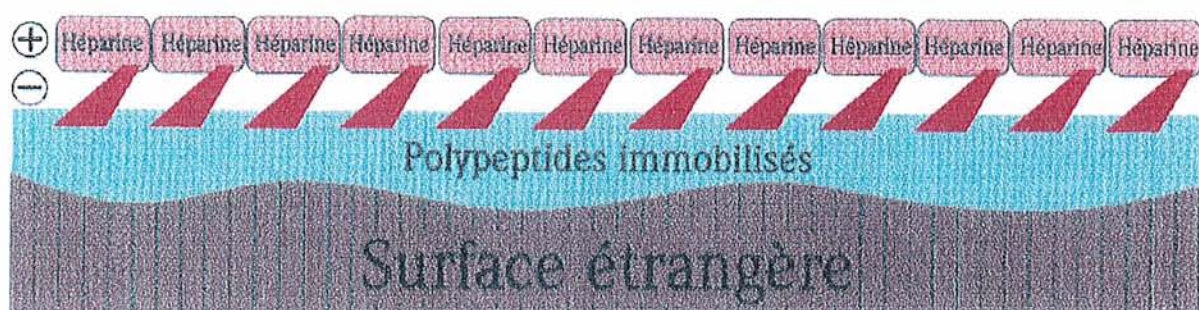
Liaison de type électrostatique type Van Der Waals entre l'héparine (chargée négativement) par ses groupements sulfates et la surface synthétique à traiter sur laquelle se sont créés des groupements quaternaires chargés positivement.

Cette technique est applicable à tous les matériaux utilisés en CEC, cette liaison est plus faible que les covalentes. Il s'agit d'un accolement par liaison électrostatique de plusieurs couches d'héparine infractionnables sur la surface synthétique traitée. En cas de fragilisation du revêtement, on assiste à une diminution de l'épaisseur de la couche d'héparine. Un circuit duraflo contient 4000UI d'héparine appliquée en micro couches.

II f2.d La liaison mixte ionique et covalente (JOSTRA)

Cette méthode emploie un polypeptide adsorption qui possède un pôle hydrophobe et hydrophile. La fixation de la molécule d'héparine est accomplie par la formation d'attache covalente et d'interaction ionique entre les molécules d'héparine et le polypeptide immobilisé. Ce procédé permet de greffer de façon stable l'héparine à la fois par des liaisons covalentes et ioniques : l'héparine peut se fixer sur tous les polymères connus en CEC, en utilisant des polypeptides comme ligants entre la surface du polymère et les molécules

d'héparine. Du fait de l'exposition à l'oxyde d'éthylène (processus de stérilisation) la ligne perd entre 10-20% de ses molécules d'héparine lors de l'amorçage du circuit de CEC. Après cette première libération, il n'y a plus de fuite ultérieure d'héparine détectée *in vitro* et *in vivo*. Cette perte n'affecte pas l'efficacité de la surface de la bioline. Le lien spécifique entre la molécule d'héparine et le polypeptide ne modifie pas la propriété de l'héparine. L'avantage est de diminuer l'activation des systèmes humoraux et cellulaires (plaquettes, leucocytes et complément) par le contact du sang avec les surfaces étrangères.



Effet anticoagulant de l'héparine

En dépit des progrès dans la conception de matériaux hémocompatibles, il n'est pas possible de réaliser de CEC sans utilisation de doses importantes d'héparine, du fait du stimulus thrombogénique intense consécutif au passage du sang sur de grandes surfaces non endothélialisées.

L'héparine est un glycosaminoglycane hétérogène composé de plusieurs fractions de poids moléculaire de 5 000 à 30 000 daltons. L'héparine devient un anticoagulant par son rôle de potentialisateur de l'antithrombine. L'héparine et l'antithrombine forment un complexe qui par le biais du changement de conformation de la molécule de l'antithrombine inhibe plusieurs protéases sériques dont la thrombine et le facteur Xa. L'action de l'héparine est donc liée à la présence et à l'activité de l'antithrombine [44]. Une réduction du taux de l'antithrombine plasmatique diminue l'action anticoagulante de

l'héparine. Cette réduction peut être observée en cas de coagulation intravasculaire ou chez des patients faisant l'objet d'un traitement héparinique au long cours [45-46]. L'héparine n'est pas l'anticoagulant idéal, puisque son action principale ne s'exerce pas au niveau de la formation de thrombine mais inhibe la thrombine formée.

L'effet positif de l'héparine liée au circuit, est la réduction de l'activation des systèmes cellulaire et humoral du sang sur les surfaces étrangères. L'anti thrombine III circulante se fixe aux sites de haute affinité de l'héparine ce qui modifie la structure conformationnelle de la molécule ATIII et la rend extrêmement réactionnelle vis à vis des protéases de la coagulation, formant un complexe irréversible thrombine anti thrombine III. La thrombine est alors rendue inactive. Ce complexe se détache de la molécule d'héparine qui est à nouveau disponible pour un nouveau cycle. La perte de quelques molécules d'héparine de surface lors des contraintes mécaniques de la pompes expose le sang à une substance non hémocompatible.

IIf3. Les études cliniques.

Afin d'évaluer l'intérêt clinique de l'utilisation de circuits de CEC pré-héparinés dans une population de patients à faible risque, une étude multicentrique européenne a été réalisée chez 805 patients bénéficiant d'une revascularisation coronaire chirurgicale [47]. L'utilisation de circuits de CEC pré-héparinés n'a pas amélioré les suites opératoires des patients. Cependant, le traitement de surface par l'héparine des circuits de CEC est apparu bénéfique chez des patients qui avaient un risque plus important de morbidité, à savoir les femmes et les patients ayant subi un temps de clampage aortique prolongé (> 1 heure). Chez des patients recevant un traitement par aprotinine, l'utilisation de circuits de CEC pré-héparinés a été suivie d'une incidence plus faible de complications postopératoires, en particulier les arythmies supraventriculaires, survenant au cours de la première semaine et d'une réduction d'un jour de la durée de séjour en unité de réanimation, comparativement aux

patients ayant été opérés avec un circuit de CEC standard [48] [49]. Cependant, le traitement de surface n'a réduit ni le saignement postopératoire ni les besoins transfusionnels.

L'utilisation combinée des circuits pré-héparinés et de l'aprotinine a été associée à de plus faibles concentrations circulantes maximales des marqueurs de l'activation des voies classique et alterne du complément. L'aprotinine n'a pas influencé cette activation mais a réduit les concentrations maximales circulantes des marqueurs de la formation de thrombine et de la fibrinolyse. L'aprotinine n'a pas modifié l'effet des circuits pré-héparinés sur l'activation du complément, tandis que le traitement de surface par l'héparine n'a pas modifié l'action de l'aprotinine sur la formation de thrombine et la fibrinolyse [50].

Les circuits de CEC pré-héparinés offrent une meilleure protection plaquettaire et une hémolyse modérée, entraînant moins de dommages au niveau des granulocytes et une moindre activation du complément, ayant pour résultats une diminution du taux de séquelles neurologique post CEC [10] [45] [51-53]. Cependant sur des patients à faible risque, l'amélioration du devenir clinique n'a pas été prouvée par les circuits de CEC pré-héparinés. En microscopie électronique, il existe une moindre adhérence des plaquettes et des leucocytes dans les filtres lors d'une CEC avec des circuits pré-héparinés, prévenant d'une augmentation anormale du gradient de pression et diminuant l'incidence de dysfonctionnement de l'oxygénateur [54].

III4. Conclusion.

Malgré l'utilisation de circuits pré-héparinés et d'aprotinine, il reste une activation plasmatique et cellulaire substantielle au cours de la CEC. L'utilisation combinée des circuits de CEC pré-héparinés et de l'aprotinine réduisent l'activation de la coagulation en agissant indépendamment. Le traitement de surface des circuits de CEC par de l'héparine réduit l'activation du complément et la phase contact ayant pour effet une diminution de l'incidence des complications post opératoires, en particulier chez les patients âgés, les

femmes et en cas de temps de clamage aortique prolongé. Cependant, il n'y a pas encore de recommandations pour diminuer les doses d'héparine, malgré ces bénéfices potentiels. Le syndrome de post perfusion suivant une circulation extra corporelle est une complication majeure ayant un impact sur les organes. Il est démontré que les circuits de CEC pré-héparinés réduisent la réaction du syndrome inflammatoire cellulaire et humoral [44][55].

III . Présentation de l'appareil PFA- 100 ® du laboratoire DADE – BEHRING.

IIIa . Introduction.

De façon totalement artificielle, la coagulation du sang a été séparée en deux grandes phases : l'hémostase primaire, mettant en jeu les interactions sous- endothélium- plaquettes et la coagulation proprement dite, avec mise en route de la cascade enzymatique classique.

Lors du bilan préopératoire de l'hémostase, l'interrogatoire a une très grande sensibilité puisque le risque d'avoir une anomalie constitutionnelle potentiellement hémorragique avec interrogatoire négatif est probablement inférieure à 0,5 % [56]. Par contre l'interrogatoire manque de spécificité ce qui restitue une utilité aux explorations biologiques.

L'évaluation des fonctions plaquettaires chez un patient devant subir une intervention chirurgicale est importante pour le clinicien, en particulier si le patient a des antécédents hémorragiques. L'exploration de l'hémostase primaire en pratique courante se limite à la numération plaquettaire, au temps de saignement (TS) et plus rarement aux tests d'agrégation plaquettaire.

Le temps de saignement présente certainement une utilité dans le dépistage des anomalies graves mais manque de reproductibilité (manipulateur dépendant) et de sensibilité [57].

Les tests d'agrégation plaquettaire sont les outils les plus utilisés, lors d'un éventuel trouble des fonctions plaquettaires. Cependant, leurs utilisations ne sont guère pratiques. Les résultats sont semi-quantitatifs et le diagnostic est dépendant de l'interprétation de ces derniers.

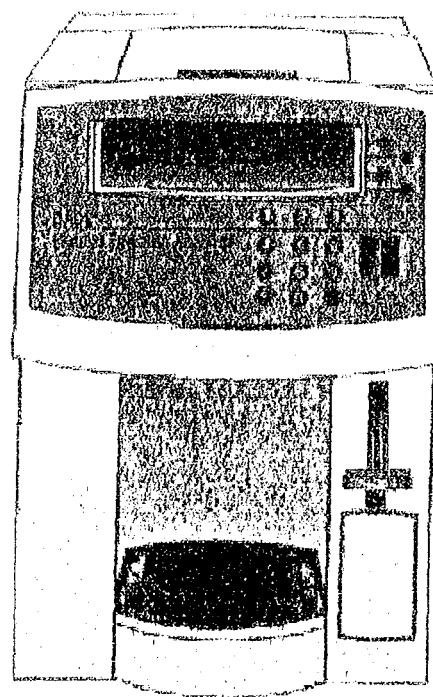
IIIb. Historique.

Devant ce problème, Kratzer et Born ont conçu une approche *in vitro* de l'hémostase primaire sur sang total anticoagulé. Un de ces concepts s'est concrétisé sous la forme d'un appareil, le Thrombostat 4000 ® dans les années 1985. Cependant, celui-ci s'est révélé d'une utilisation difficile en routine car trop encombrant, lent et fastidieux. En effet, celui-ci ne disposait pas de filtre et de capillaire à usage unique et nécessitait une maintenance délicate source d'erreur en cas de mauvais entretien. La manipulation comportait, de plus, un risque de contamination pour l'opérateur et les résultats variaient en fonction des lots de cartouches. Ces difficultés ont été à l'origine du développement du PFA- 100, plus maniable, adapté à l'utilisation de routine, automatique, évitant les manipulations de produits sanguins par l'intermédiaire de cartouche test à usage unique [57-58]. La variabilité des résultats est théoriquement modérée par l'adjonction d'épinéphrine et d'ADP dans le collagène.

IIIc . Présentation des différents éléments du PFA- 100 ® :

Le PFA- 100 ® est un analyseur "de paillasse" de petite taille (30cm x 50cm x 50 cm)

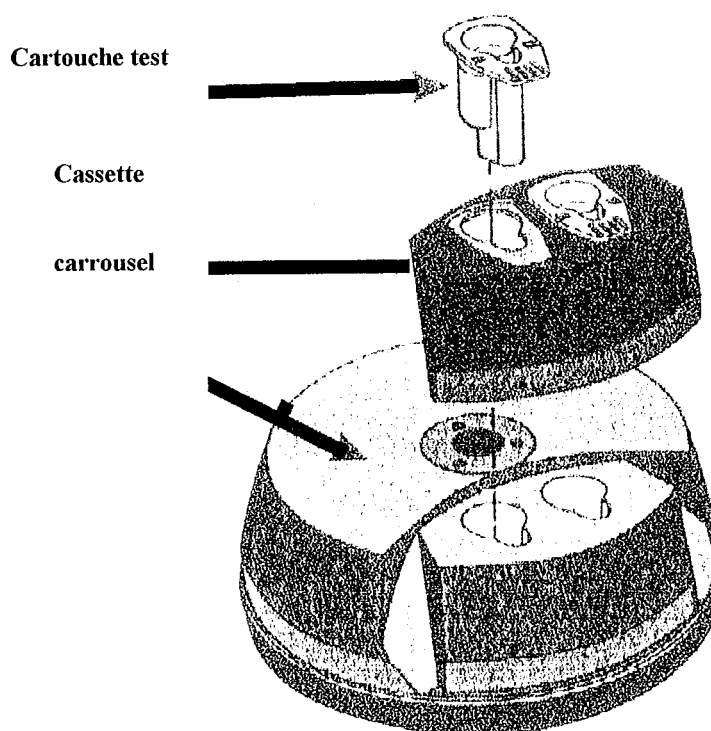
Les principaux composants sont : un carrousel pouvant recevoir deux cartouches tests, un compartiment pour la solution déclenchante, un écran à cristaux liquides, un clavier et une imprimante[59].



IIIc1. Le carrousel

Le carrousel est situé sur le devant de l'appareil, dans le bas renfermant une cassette contenant deux cartouches tests au maximum. L'échantillon de sang total

est placé dans la cartouche test. Après avoir appuyé sur la touche écran près du mot [Test], le carrousel tourne dans le sens des aiguilles d'une montre vers l'intérieur de l'appareil pour identifier le numéro et

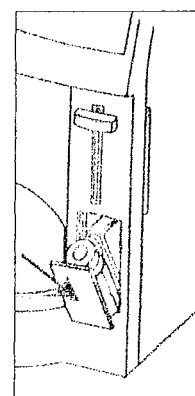


le type des cartouches tests chargées. Par la suite, la solution déclenchante est distribuée dans chaque cartouche test. Les échantillons sont incubés pour réaliser le test. A la fin, le carrousel retourne vers sa position initiale (extérieure) afin que les cartouches tests utilisées puissent être jetées.

IIIc2. Le compartiment de la solution déclenchante :

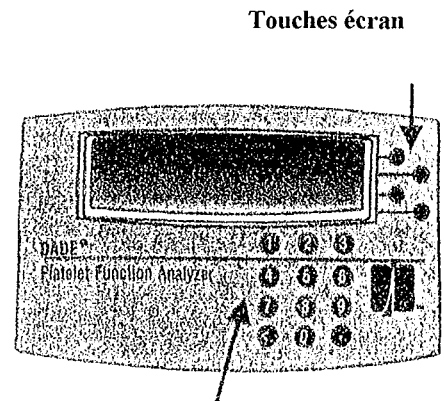
Le compartiment de la solution déclenchante PFA Dade (flacon 11 ml de sérum physiologique 0.9%) est situé sur la partie avant droite de l'appareil. L'ouverture du compartiment se fait en levant le bouton. Le flacon de solution déclenchante se place à l'intérieur de ce compartiment. Quand celui-ci est vide, un message apparaît pour indiquer qu'il faut remplacer la solution déclenchante.

Flacon
Solution
déclenchante



IIIc3. L'écran à cristaux liquides

L'écran à cristaux liquides se situe sur le devant de l'appareil dans la partie supérieure et affiche les commandes du logiciel pour tester les échantillons, tester les contrôles, pour la maintenance, la programmation et l'impression des résultats. En cas de problème, celui-ci affiche un message de la conduite à tenir.



Touches numériques

IIIc4. Le clavier.

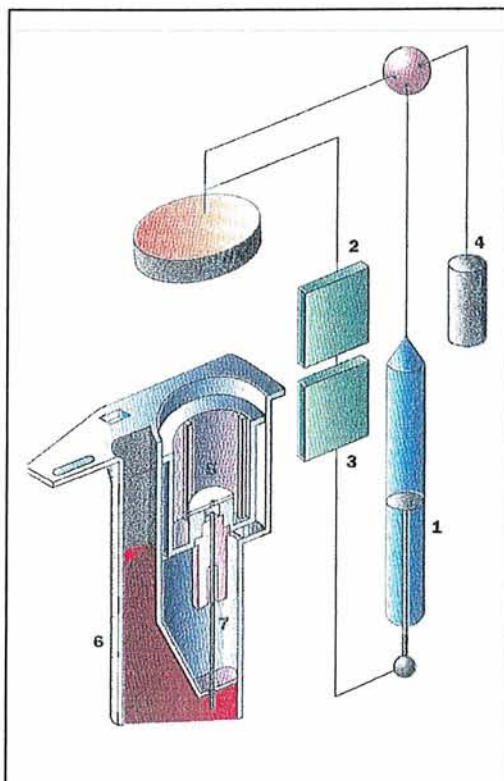
Le clavier se compose de 2 types de touches : les touches numériques et les touches écran.

IIIc5. L'imprimante.

L'imprimante se situe sur le dessus de l'appareil. Une petite cassette de ruban permet l'impression des résultats sur un papier standard de 58 mm de large.

IIIId. Principe de l'analyse des fonctions plaquettaires.

Le PFA- 100 ® est un système analyseur /cartouche test, dans lequel le processus d'adhésion et d'agrégation plaquettaire suite à une lésion vasculaire est simulé *in vitro*. L'appareil contrôle les conditions de température et de pression [59]. Le système permet l'évaluation des fonctions plaquettaires sur de petits échantillons de sang total prélevé sur anticoagulant, selon le principe décrit par Kratzer et Born [60] [61].



L'analyseur PFA- 100 ® et les cartouches-tests recréent *in vitro* un modèle de vaisseau sanguin lésé:

A. La seringue a un mouvement continu actionné par un moteur (1), le transducteur de pression (2) et le système de rétrocontrôle par micro-processeur (3) maintiennent le vide.

B. Le système de dispensation intégré (4) délivre la solution de déclenchement qui sert à humidifier le collagène de type 1 (tendon de cheval) des membranes, et à dissoudre (5) les réactifs

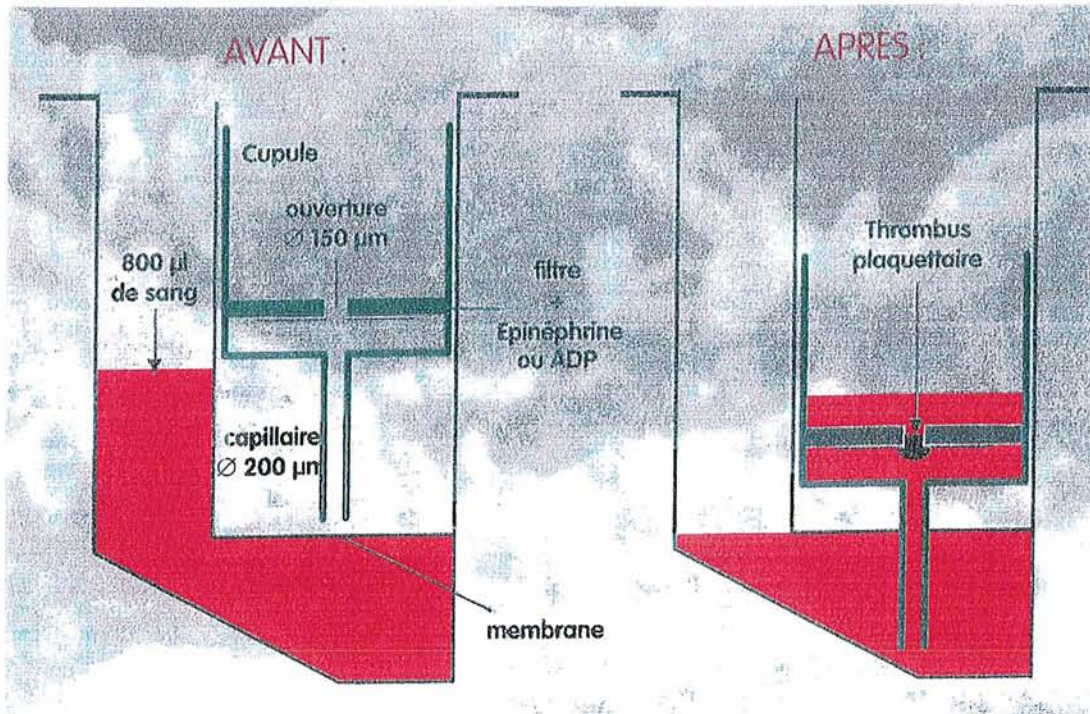
biologiques (ADP et épinéphrine).

C. La pression négative constante de - 40 mbar simulant la pression normale d'un capillaire sanguin, aspire le sang citraté du réservoir de la cartouche- test (6) dans le capillaire (7), offrant des conditions de flux hémodynamique contrôlées.

D. Le sang complet passe dans le capillaire et se dirige vers l'ouverture centrale de la membrane (5) sous des contraintes élevées de cisaillement ($5000 - 6000s^{-1}$). Ce système simule la zone lésée de la paroi d'un vaisseau sanguin.

E. Tout comme *in vivo*, le contact avec le collagène active les plaquettes. Celles-ci commencent à adhérer et à s'amasser tout autour de l'ouverture : C'est la phase *d'adhésion*. Une fois adhérentes au collagène, les plaquettes commencent à libérer des agonistes tels l'ADP : c'est la phase de *relargage*. Ces agonistes, associés à l'ADP ou à l'adrénaline de la membrane, entraînent la liaison des plaquettes aux protéines adhésives par l'intermédiaire des récepteurs glycoprotéiques IIb - IIIa et la formation d'agrégats : c'est la phase *d'agrégation*. Ceci permet une activation de l'hémostase primaire, aboutissant à la formation du clou plaquettaire et à l'obstruction de l'orifice situé sur la membrane. L'analyseur par les capteurs et le microprocesseur (3) surveille en permanence le flux à travers l'ouverture et détermine la fin du test lorsque le débit sanguin est totalement arrêté. Le résultat du test correspond au laps de temps total compris entre le premier contact de l'échantillon avec la membrane et l'obstruction complète de l'ouverture.

F. Les résultats sont exprimés en temps d'occlusion. Le temps d'occlusion (TO) est allongé en cas d'anomalie de l'hémostase primaire.



Cupule avant et après le test. D'après Une approche nouvelle de la fonction plaquettaire DADE BEHRING Immeuble Odysée 2, chemin des femmes 91886 Massy Cedex.

III d1. Valeur "normale" du temps d'occlusion (TO).

Le PFA- 100 ® se propose de dépister les anomalies les plus fréquentes affectant la fonction plaquettaire à savoir la maladie de Von Willebrand et la thrombopathie médicamenteuse secondaire à la prise d'acide acétylsalicylique (ASA). Ainsi, la thrombopathie induite par l'ASA se caractérise par un temps d'occlusion anormalement long en présence de Collagène/ Epinéphrine alors que le temps d'occlusion est normal en présence de Collagène/ ADP. En revanche, la maladie de Von Willebrand et les thrombopathies non liées à l'aspirine sont caractérisées par des temps d'occlusion longs, avec les deux types de cartouches. Un test d'Auto- contrôle PFA- 100 ® doit être réalisé, au début de chaque jour où l'analyseur est utilisé.

Chaque nouveau lot de cartouches doit être étudié avec un prélèvement sanguin provenant d'un donneur sain pris dans un groupe déterminé de donneurs contrôles, en réalisant des tests en 4 exemplaires avec des cartouches tests du nouveau lot. Ces sujets ne doivent prendre aucun médicament connu pour perturber les fonctions plaquettaires et il faut que leur temps d'occlusion (TO), déterminé auparavant, soit compris dans l'intervalle des valeurs normales établi par le laboratoire. Si la moyenne des résultats du premier échantillon est en dehors du domaine des valeurs normales, il faut recommencer le test avec un second donneur pris dans le pool des donneurs normaux du laboratoire. Si la moyenne des résultats des échantillons des deux donneurs est en dehors des limites normales, on peut suspecter un problème au niveau du lot de cartouches. Si la moyenne des résultats de l'échantillon du second donneur se trouve à l'intérieur des limites des valeurs normales, on doit suspecter un problème au niveau des fonctions plaquettaires du premier donneur et de ses antécédents médicaux [62].

Les valeurs normales indiquées par le fabricant :

TO < 114 secondes pour la cartouche coll/ADP

TO < 170 secondes pour la cartouche coll/adrenaline [56].

Pour un sujet normal étudié 10 fois :

TO = $121 \pm 5,7$ secondes (CV=4.7%) pour la cartouche coll/ adrénaline

TO = $85 \pm 4,4$ secondes (CV=5.2 %) pour la cartouche coll/ ADP [56]

Chez 21 sujets normaux :

La moyenne du TO avec l'ADP est de $92 \pm 15,8$ secondes (valeurs extrêmes 70-130)

La moyenne du TO avec l'adrénaline est de $105 \pm 26,1$ secondes (valeurs extrêmes 86-182) [56]

Chez 99 sujets normaux sans médication :

Valeurs extrêmes 77-133 secondes pour la cartouche collagène / ADP

98-185 secondes pour la cartouche collagène / adrénaline avec une déviation standard de 21 secondes.

Comme pour le Thrombostat 4000 ® les valeurs de collagène / épinéphrine sont plus longues que les valeurs de collagène /ADP [58].

Chez les sujets recevant un traitement par aspirine, quelle que soit la posologie et si la durée est d'au moins 7 jours :

Les valeurs moyennes de collagène / épinéphrine sont de 255 ± 64 secondes

Les valeurs moyennes de collagène /ADP sont normales (84.7 ± 15.8 secondes) [56].

IIIe. Recueil et préparation des spécimens.

Les résultats dépendent de la technique du prélèvement sanguin. La ponction veineuse doit être réalisée avec une aiguille de diamètre égal ou supérieur à 21 gauge. Le sang doit être directement prélevé dans un tube en plastique ou en verre siliconé, sous vide ou dans une seringue contenant une solution anticoagulante tamponnée de citrate de sodium

3,8% (0,129 M) ou 3,2% (0,105 M) (1 volume d'anticoagulant pour 9 volumes de sang). L'utilisation d'un anticoagulant citrate de sodium non tamponné n'est pas recommandée.

Après le prélèvement, l'anticoagulant doit être correctement mélangé en inversant doucement le tube 3 à 4 fois. Il faut jeter le prélèvement, si au cours de la ponction veineuse, il y a eu un collapsus de la veine, un arrêt du flux sanguin ou une hémolyse (diminution de l'hématocrite, libération d'ADP). Par précaution, les échantillons doivent être analysés dans les 4 premières heures, alors que des études ont montré leur stabilité à température ambiante pendant 5 heures [63-64]. Toutefois, il est habituellement recommandé d'effectuer la séparation plaquettes / globules dans un délai de 15-30 minutes après la fin du prélèvement, voir de faire le test dans la première heure.

IIIe1. La cartouche test.

Il existe deux sortes de cartouches :

Cartouche test Collagène / Epinéphrine : Cartouche test unitaire contenant une membrane recouverte avec 2 µg de collagène équin Type I et 10 µg de bitartrate d'épinéphrine. Elle représente la principale cartouche utilisée pour détecter un dysfonctionnement plaquettaire.

Cartouche test collagène / ADP : Cartouche test unitaire contenant une membrane recouverte avec 2 µg de collagène équin Type I et 50 µg d'adénosine 5'-diphosphate. Elle est utilisée en cas de résultat anormal (présence d'acide acétylsalicylique (ASA) ou d'un médicament contenant de l'ASA obtenu avec la cartouche test Collagène /Epinéphrine.

Figure 1 Schéma d'une cartouche de PFA- 100 ® [64]

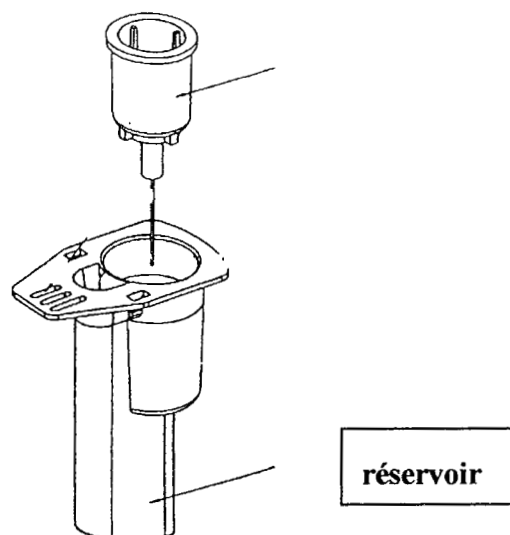
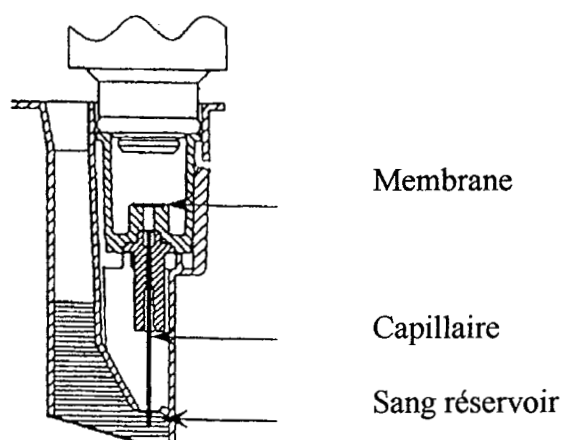


Figure 2 : Coupe transversale d'une cartouche PFA- 100 ® [64].



IIIe2. Description de la procédure

IIIe2a. Préparation des cartouches tests

- (a) Laisser la poche contenant les cartouches tests revenir à température ambiante avant d'ouvrir et de sortir des cartouches pour le test. Cela demande environ 15 minutes. Après avoir sorti les cartouches, refermer la poche avec le système de fermeture réutilisable.
- (b) Enlever la membrane protectrice du dessus de la cartouche et la jeter.
- (c) Placer la (les) cartouche(s) test dans la cassette et enfoncer jusqu'à ce que la (les) cartouche(s) soit(soient) enclenchée(s).

IIIe2b. Distribution de l'échantillon.

- (a) Mélanger l'échantillon sanguin en inversant doucement 3-4 fois le tube de prélèvement. Maintenir la cassette avec la (les) cartouche(s) test sur une surface plane, distribuer au moins 800 µl de sang à travers la plus petite des ouvertures de la cartouche en faisant couler doucement l'échantillon à l'intérieur d'un des coins. Ceci permet de réduire l'introduction d'air dans le réservoir échantillon.
- (b) Charger la cassette avec la (les) cartouche(s) test dans le carrousel de l'analyseur. Il faut pousser vers le bas de façon à ce que la surface supérieure de la cassette et de la (les) cartouche(s) test soit au même niveau que la surface du carrousel. Le test peut alors démarrer.

III. Limites de la technique :

1. La présence de micro-thrombi ou de particules provenant de l'environnement dans l'échantillon peut fausser les résultats du test et/ ou entraîner une annulation du test par l'analyseur par détection d'une obstruction du flux.
2. Le PFA- 100 ® peut mesurer 2 échantillons dans le carrousel en position A et en position B. Le sang en position B se sédimente spontanément durant la mesure du premier échantillon et on peut se demander si cela a une conséquence sur les résultats étant donné l'influence de l'hématocrite [57] [59] [65] [66]. Les résultats sur 3 sujets sains montrent que les valeurs en position B sont un peu plus courtes et la différence est plus grande avec les cartouches collagènes /épinéphrine que collagène / ADP. Cependant cette différence est probablement non significative pour une utilisation de routine [58].

Tableau 1 : (TO) moyen du PFA- 100 ® en fonction de la position du test et du donneur. Valeurs en seconde.

donneur	ADP		Epinéphrine	
	Position A	Position B	Position A	Position B
1	106	104	127	121
2	116	112	147	133
3	81	76	105	102

En conclusion, il n'y a pas de différence entre la position A et B venant d'un même prélèvement chez un patient normal [67].

Cependant, il est recommandé par le fabricant que les échantillons ayant une vitesse de sédimentation élevée soient analysés en simple. Pour obtenir des mesures en double, il faut préparer deux séries séparées [62].

3. De nombreux médicaments ont un effet reconnu sur les fonctions plaquettaires. Et il est important de connaître l'ensemble des médicaments que le patient reçoit.

4. Un temps d'occlusion au-dessus de la valeur seuil établie par le laboratoire peut refléter une diminution des fonctions plaquettaires due à un hémocrite $<35\%$ ou un taux de plaquettes $<150000/\mu\text{L}$. Des échantillons avec un hémocrite $>50\%$ ou un taux de plaquettes $>500\ 000/\mu\text{L}$ n'ont pas été testés. Certains acides gras et lipides rencontrés dans l'alimentation chez l'homme sont connus pour avoir un effet inhibiteur sur les fonctions plaquettaires.

IIIg. Critères de qualité et reproductibilité.

Précision: les résultats suivants ont été obtenus sur des échantillons provenant de 11 sujets normaux, chaque échantillon ayant été testé 4 fois dans les quatre heures suivant le prélèvement. Les effets de la centrifugation et des manipulations n'ont pas de répercussion sur les résultats. Dans tous les cas les échantillons reconstitués ont un temps d'occlusion similaire à ceux qui n'ont pas été manipulés[57]. Cependant, la reproductibilité reste un problème comme nous le reverrons dans notre étude.

Valeurs normales

L'intervalle de référence a été calculé en se basant sur des résultats (intervalle de confiance à 90 % obtenus chez des sujets ayant une fonction plaquettaire normale testé en double aveugle) :

Collagène / épinéphrine = 96-170 secondes (n= 96)

Collagène / ADP = 71-114 secondes (n= 84)

Il faut remarquer que les résultats anormaux peuvent refléter une diminution des fonctions plaquettaires dû à un hémocrite ou un taux de plaquettes inférieur aux valeurs normales.

Des différences dans la technique, le matériel, les réactifs peuvent donner des résultats autres que ceux présentés ci-dessus. C'est pourquoi, chaque laboratoire doit établir ses propres valeurs normales et n'utiliser les valeurs données par le fabricant que comme simple guide. L'interprétation doit tenir compte des symptômes et signes cliniques de chaque patient.

IIIh. Résultats de la littérature.

IIIh1. PFA- 100 ® et fonction plaquettaire :

L'analyse par microscopie électronique à balayage permet de suivre les événements. Dans les premières secondes de contact du sang avec la membrane, on observe l'adhésion des plaquettes autour de l'orifice de la membrane, puis la formation progressive du thrombus aboutissant à l'occlusion complète de cet orifice. La dynamique de la formation du clou plaquettaire est respectée par le PFA- 100 ®. L'appareil teste l'adhésion par l'interaction du facteur Willebrand avec la glycoprotéine GPIb, compte tenu des forces de cisaillement générées. Les interactions du collagène avec les glycoprotéines GPIa/IIa sont vraisemblablement impliquées lors de la phase d'adhésion[68]. Lors de l'agrégation plaquettaire, ce sont les interactions de GPIIb/IIIa avec le facteur Willebrand qui sont principalement mises en jeu. Ces conclusions sont étayées par des expériences utilisant différents anticorps dirigés contre des domaines fonctionnels variés du facteur Willebrand et des glycoprotéines GPIb et GPIIb/IIIa. En revanche, le test n'analyse pas les interactions impliquant la liaison avec le fibrinogène car les constantes physiques propres au PFA- 100 ® (pression négative permettant l'aspiration de l'échantillon de sang total et diamètre du capillaire et du micro orifice membranaire) induisent des taux de cisaillement élevés (4000 à 5000 s⁻¹) du flux sanguin. Dans ces conditions hémorhéologiques particulières, le facteur Willebrand devient le médiateur principal de l'agrégation plaquettaire à la place du fibrinogène [69-72]. Il apparaît également sensible aux anomalies de l'adhérence et de

l'agrégation plaquettaire type thrombasthénie de Glanzmann, syndrome de Bernard Soulier, thrombocytopathie des plaquettes géantes [64][73].

IIIh2. PFA- 100 ®, hématocrite et nombre de plaquettes.

Le temps d'occlusion semble dépendre de l'hématocrite. En effet, l'association entre un hématocrite bas et un saignement clinique est maintenant bien connue [65-66]. Le mécanisme inclut une distribution locale des cellules dans le flux sanguin et une libération ADP par des érythrocytes rompus. Le TO est allongé en cas d'hématocrite bas < 31% [57] [74-75].

Tableau 2 : Evolution du TO en fonction du taux de plaquettes et de l'hématocrite modifié artificiellement.

	Echantillon témoins	50% Taux plaquettes	25% taux plaquettes	30% hématocrite	20% hématocrite
Donneur 1	107	117	165	133	149
Donneur 2	91	121	132	118	Nc
Donneur 3	100	134	169	121	159
Donneur 4	90	120	155	109	142
Donneur 5	108	116	194	120	182

Le temps d'occlusion est également dépendant du nombre de plaquettes, comme le confirme une thrombocytopénie simulée associée à une fonction plaquettaire normale. Les effets sont prononcés pour un chiffre < 100×10^9 / L [57] [75].

IIIh3. PFA- 100 ® et médicaments anti-agrégants plaquettaires :

Le PFA- 100 ® a sa place dans la mesure des effets anti-agrégants de l'aspirine [57]. Un test a évalué 99 patients normaux et 70 présentant un déficit acquis (aspirine) ou

congénital. La courbe ROC combinant une sensibilité et une spécificité avait une aire sous la courbe de 0.89 indiquant une bonne valeur clinique du test. Si on supprime les patients recevant un traitement par aspirine et AINS, l'aire sous la courbe est de 0.78 avec une erreur de 0.049.

Sur 24 patients prenant de l'aspirine :

20 patients avaient un temps d'occlusion normal avec la cartouche collagène / ADP

1 patient avait un temps normal avec les 2 types de cartouches.

3 patients avaient un temps d'occlusion allongé sur les 2 types de cartouches.

Les cartouches collagène / épinéphrine semblent avoir une plus grande sensibilité que les cartouches collagène / ADP.

En ce qui concerne les patients recevant de l'aspirine, le (TO) est allongé en présence d'adrénaline dans plus de 85% des cas alors qu'il est le plus souvent normal en présence d'ADP.

La prise de ticlopidine est caractérisée par un profil inverse avec un allongement inconstant du temps d'occlusion en présence d'ADP et une non réponse en présence d'adrénaline. Dans les cas rapportés, la sensibilité du PFA- 100 ® est supérieure au temps de saignement traditionnel [75].

Tableau 3 : TO et Dysfonctionnement plaquettaire.

	Epinéphrine	ADP
VON WILLEBRAND	+	++
GLANZMANN	+	+
BERNARD-SOULIER	+	+
ASPIRINE	+	N *
TICLOPIDINE	N	+ **

+ allongé

allongement possible

** dépend de la teneur en ADP.

N normal

IIIh4. Comparaison entre le PFA- 100 ® et le temps de saignement :

L'exploration biologique globale de l'hémostase primaire portant sur la composante endothélio-plaquettaire est classiquement étudiée par le temps de saignement et la numération plaquettaire. Elle apparaît insuffisamment pratiquée et négligée dans les hôpitaux, en regard de l'exploration de l'hémostase plasmatique systématiquement étudiée par le couple temps de céphaline activée et taux de prothrombine auquel peut s'ajouter le taux de fibrinogène.

Le temps de saignement par la technique d'IVY consiste à pratiquer à la face antérieure de l'avant bras sur une zone sans poil et sans veine, désinfectée et dégraissée à l'éther, soit trois piqûres avec la pointe du vaccinostyle (IVY « 3 points »), soit une incision profonde de 1 mm avec une lame de bistouri (IVY « incision »), après la mise en place d'un brassard de mesure de la pression artérielle gonflé à 40 mm de mercure. Le saignement ne s'arrête que lorsque le clou hémostatique est capable de résister à la pression. Les valeurs normales sont pour IVY « trois points » de 3 à 5 minutes et IVY « incision » de 4 à 8 minutes.

Le temps de saignement est prescrit à partir de l'interrogatoire du patient au cours de la consultation pré-anesthésique par exemple. Habituellement effectué en deuxième intention, sa réalisation dépend également du résultat de la numération plaquettaire. Il présente essentiellement l'inconvénient d'être opérateur- dépendant avec une reproductibilité très discutable et une sensibilité le plus souvent insuffisante vis-à-vis des médicaments antiagrégants plaquettaires comme le démontre les études de F. LELLOUCHE et de MAMMEN.

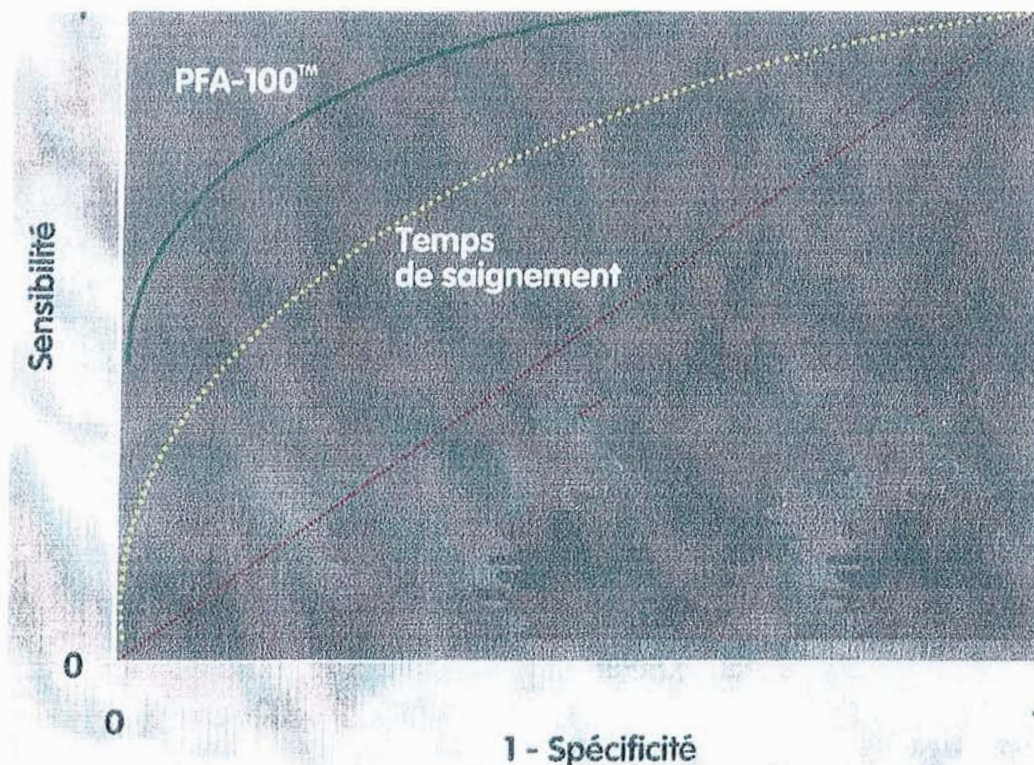
Dans l'étude de F. LELLOUCHE, pour les sujets recevant un traitement par aspirine (n=47) (quelle que soit la posologie et si la durée était de 7 jours minimum), le TO à l'adrénaline était très allongé (255+-64 secondes) alors qu'il était normal à l'ADP (84,7 +- 15,8 secondes). Chez seulement 3 sujets sur 47 (6.3%), le TO à l'adrénaline était normal malgré la prise d'aspirine. Le TS IVY était par contre anormal (>9 minutes) chez 29 des 47 patients soit 62%.

Les sujets recevant un traitement par AVK (n=16), TP entre 19% et 61 % avaient tous un TO normal à l'adrénaline ($127 \pm 40,4$ secondes) (valeurs extrêmes 80 – 188), suggérant l'absence d'effet des AVK sur le phénomène d'occlusion. Il n'y avait aucune corrélation entre le TO et le TP ni avec la mesure simultanée du temps de saignement (TS) IVY [56].

Dans l'étude de MAMMEN, ALSHAMEERI et al, qui regroupe 99 patients normaux et 70 sujets ayant un dysfonctionnement plaquettaire.

Le temps de saignement par la méthode d'IVY avait une aire sous la courbe roc de 0,698 alors que le PFA- 100 ® avait une aire sous la courbe de 0,76 pour la cartouche collagène / ADP et 0,89 pour collagène / épinephrine (aspirine).

Au total, les cartouches collagène / épinéphrine du PFA- 100 ® semblent avoir une plus grande sensibilité que le TS, pour la mise en évidence des anomalies des fonctions plaquettaires et de la prise d'aspirine [56] [68] [75][76].



Courbe ROC du PFA-100 et du temps de saignement étudiés dans un groupe de 99 patients normaux et 70 patients ayant une maladie de Willebrand
Modifié d'après MAMMEN, ALSHAMEERI et al.

Cependant, le PFA- 100 ® ne peut pas être tout à fait considéré comme un temps de saignement *in vitro*. En effet, la paroi vasculaire est absente, elle est remplacée par un collagène qui n'est pas d'origine humaine. Enfin, les concentrations des agonistes qui recouvrent la membrane de collagène (ADP et adrénaline) ne sont pas physiologiques. En revanche, le fibrinogène, qui intervient dans la mesure du temps de saignement, n'influence pas le temps d'occlusion comme en témoignent les temps d'occlusion normaux ou subnormaux mesurés chez des patients afibrinogénémiques et l'absence de modification du temps d'occlusion d'un plasma normal en présence d'anticorps antifibrinogène [72].

IIIh5. Comparaison entre le PFA- 100 ® et les tests d'agrégation plaquettaire :

Il existe une excellente concordance entre le PFA- 100 ® et les tests d'agrégation plaquettaire évaluée à 87.5% [77]. Les résultats suivants ont été obtenus sur des échantillons provenant de 11 sujets normaux, chaque échantillon ayant été testé 4 fois dans les quatre heures suivant le prélèvement. L'intervalle de référence a été calculé en se basant sur des résultats (intervalle de confiance à 90 % obtenus chez des sujets ayant une fonction plaquettaire normale testée en double aveugle).

Collagène / épinéphrine = 96-170 secondes (n= 96)

Collagène / ADP = 71-114 secondes (n= 84)

PFA- 100 ®

Fonction plaquettaire	Résultat PFA- 100 ®	
	normal	anormal
normal	183	9
anormal	23	167
spécificité	88.8%	
sensibilité		94.9%

Test d'agrégation plaquettaire

Fonction plaquettaire	Résultat PFA- 100 ®	
	normal	anormal
normal	182	10
anormal	24	166
spécificité	88.3%	
sensibilité		94.3%

IIIh6. PFA- 100 ® et chirurgie cardio- thoracique : [72]

Dans une étude qui comporte 146 CEC pour pontage coronarien, il n'existe aucune corrélation entre les temps d'occlusion mesurés avec les cartouches Collagène / Épinéphrine et Collagène / ADP en pré opératoire et les pertes sanguines calculées (formule tenant compte de l'hématocrite préopératoire, de l'hématocrite au 5^e jour postopératoire et des concentrés érythrocytaires transfusés pendant 5 jours).

L'allongement du temps d'occlusion en postopératoire est lié à l'hémodilution qui a entraîné une diminution du nombre des plaquettes et de l'hématocrite. Il n'existe pas de corrélation entre les temps d'occlusion mesurés en post-opératoire et les pertes sanguines, même après ajustement des valeurs du temps d'occlusion sur la numération plaquettaire et hématocrite. En résumé, pour ce type de chirurgie concernant des patients relativement âgés (moyenne 65 ans) ayant une pathologie coronaire, le PFA- 100 ® utilisé en pré-opératoire n'est pas prédictif du risque hémorragique per et postopératoire.

IIIh7. PFA- 100 ® et maladie de Von Willebrand :

Les conditions rhéologiques propres au PFA- 100 ® en font un automate particulièrement sensible au déficit en facteur Willebrand et donc à la maladie de Von Willebrand. Le PFA- 100 ® ne dépiste pas la maladie de Von Willebrand en soi mais toute anomalie quantitative et/ ou qualitative d'interaction du facteur Willebrand avec les plaquettes ; le temps d'occlusion est étroitement dépendant de l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand (vWFRCo).

Il apparaît ainsi logique que le PFA- 100 ® soit capable de dépister toutes les formes de maladie de Von Willebrand y compris le syndrome de Von Willebrand acquis, à l'exception des variants de type 2N (« Normandie ») qui ont la particularité d'être caractérisés par un défaut d'interaction du facteur Willebrand avec le facteur VIII et non avec les plaquettes. Chez 60 patients atteints de différents types de maladie de Von Willebrand (1, 2A, 2M, 2B, 3 ou acquise), il existe une sensibilité globale de 100 % en présence d'ADP et de 96,5 % en présence d'épinéphrine, alors que la sensibilité du temps de saignement Ivy était de 65,5 % globalement et d'environ 50 % dans le type 1 (*Fressinaud, 1998*).

Le temps d'occlusion reste soumis aux limites des variations physiopathologiques (groupe sanguin, statut hormonal, état inflammatoire ...) du taux de facteur Willebrand plasmatique. Ainsi, par exemple, le temps d'occlusion pourra être discrètement allongé chez un sujet de groupe O dont le taux de facteur Willebrand plasmatique est physiologiquement de l'ordre de 50 % ; à l'inverse, il pourra être normal chez un patient atteint d'un type 1 modéré de maladie de Von Willebrand dont le taux de facteur Willebrand plasmatique s'est transitoirement normalisé à cause d'un syndrome inflammatoire.

En pratique, le temps d'occlusion PFA- 100 ® est un test simple, rapide et extrêmement sensible pour dépister la totalité des nombreux types de maladie de Von Willebrand, à l'exception des variants 2N [79].

IIIh8 . Place du PFA- 100 ® dans l'exploration de l'hémostase primaire

Le PFA- 100 ® est un automate de laboratoire pour explorer l'hémostase primaire globale. Il est facile à employer, rapide, sécurisé pouvant être utilisé en clinique. Il utilise des prélèvements de sang total sans préparation particulière. A la différence du temps de saignement qui est opérateur dépendant, le PFA- 100 ® est précis et quantitatif (CV< 10%) [79] chez les patients normaux. Il présente également un coût avantageux avec une sensibilité supérieure au TS vis à vis des médicaments antiagrégants plaquettaires ou autres anomalies de l'hémostase primaire comme la maladie de Von Willebrand [56] [57]. Devant les nombreuses complications transfusionnelles, l'étiologie du saignement doit être identifiée

afin d'éliminer les transfusions « prophylactiques ». Le PFA- 100 ® présente un avantage sur les tests d'agrégabilité par sa rapidité, surtout lorsque le clinicien envisage d'utiliser du DDAVP ou / et des transfusions plaquettaires pour corriger une thrombopathie. Un argument supplémentaire concerne la corrélation entre les données *in vitro* de la fonction plaquettaire par le PFA- 100 ® et les résultats de l'agrégation plaquettaire [78].

Cependant, si le PFA- 100 ® ne « remplace » pas le temps de saignement, il peut lui être très avantageusement substitué pour l'étude des fonctions plaquettaires dans tous les cas cités ci-dessous tout en gardant à l'esprit que :

1 : le temps de saignement *in vivo* étudie de façon globale l'hémostase primaire qui explore tous les facteurs, connus et encore inconnus [78]. Leurs interactions interviennent dans l'arrêt initial du saignement au niveau des petits vaisseaux du derme superficiel, tandis que pour le PFA- 100 ®, la qualité de la paroi vasculaire du sujet n'est pas explorée. L'usage des deux cartouches Collagène-Epinéphrine et Collagène-ADP ignore certains systèmes activateurs, à commencer par celui de la thrombine [79]. De plus, il n'est pas tout à fait certain que le facteur Willebrand joue un rôle prépondérant dans ce système *in vitro*. L'adhérence au sous-endothélium (matrice extra-cellulaire hétérogène) dépendante de l'interaction du facteur Willebrand -GPIb-IX, n'est pas en rapport avec l'interaction facteur Willebrand -GPIIb-IIIa qui est en relation avec une activation plaquettaire induite par les contraintes hémorhéologiques, à savoir le cisaillement.

2 : L'exploration avec le PFA- 100 ® se fait avec du sang total, mais anticoagulé avec du citrate ce qui modifie les fonctions plaquettaires. Compte- tenu de ces éléments, il n'est pas possible de substituer le temps de saignement par le PFA- 100 ®. Le PFA- 100 ® peut être utilisé dans certaines situations où le temps de saignement *in vivo* n'est pas réalisable comme :

- les âges extrêmes de la vie, où l'exécution du temps de saignement est souvent délicate : surface cutané disponible faible, maintien impossible d'une pression constante au bras, qualités mécaniques de la peau altérées (notamment chez le sujet âgé) qui

font que le saignement ne s'extériorise pas mais se fait sous l'épiderme et ne peut être épongé à l'aide d'un buvard ;

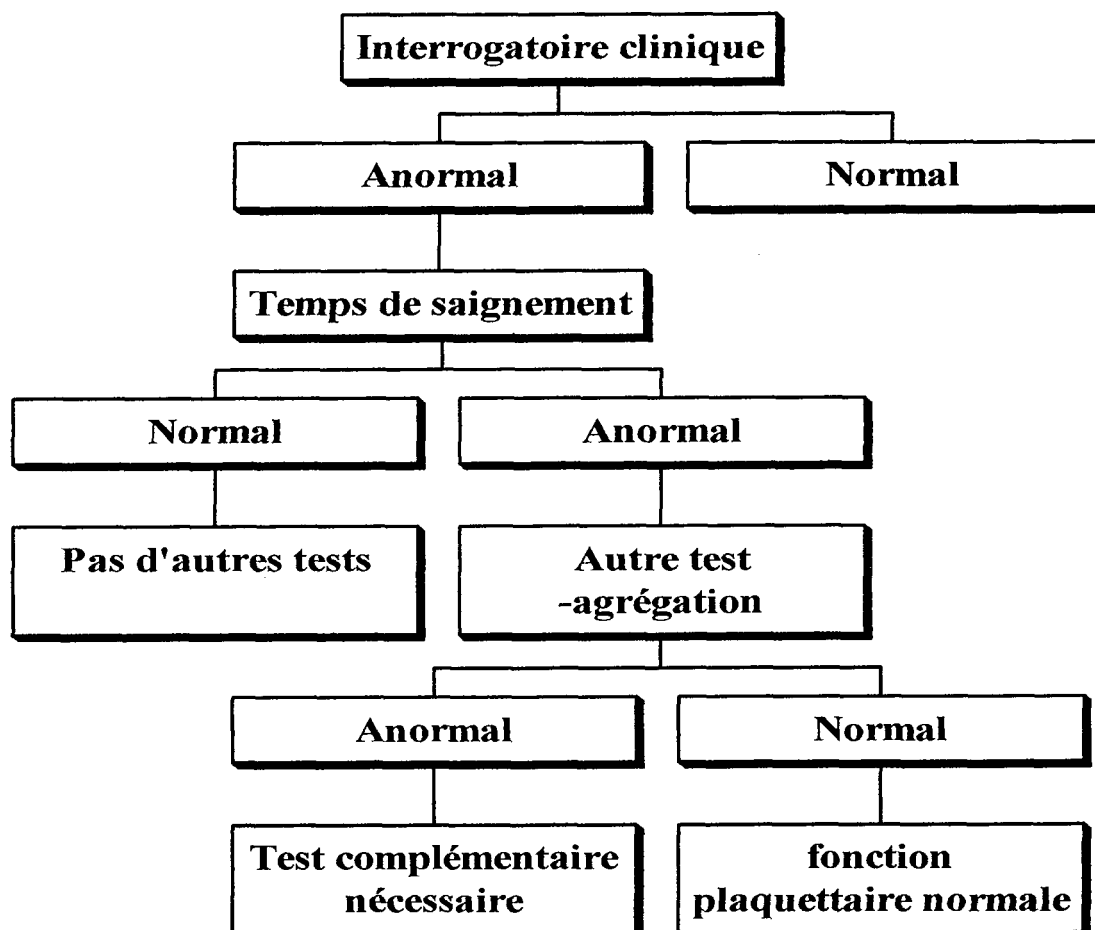
– membres supérieurs inaccessibles (les membres inférieurs ont été proposés, certes...) en cas de perfusions multiples, d'œdème, d'ecchymoses voire d'hématomes, d'importantes cicatrices, de tatouages...

– répétition des examens.

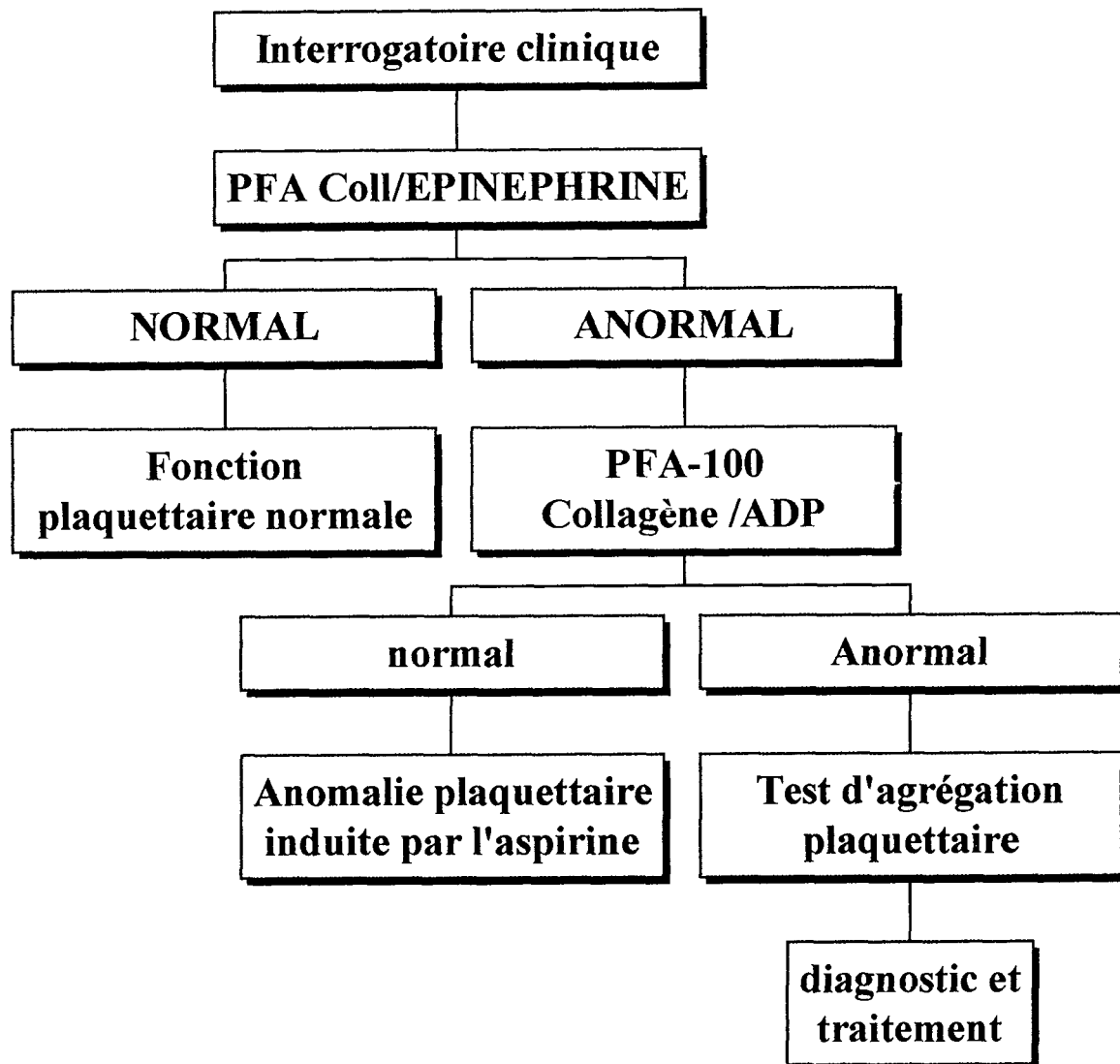
En conclusion, il est possible que cette nouvelle technique remplace en pratique courante le temps de saignement pour une partie de ses indications présumées.

Exploration de l'hémostase primaire sans le PFA- 100 ®.

Approche classique



Exploration de l'hémostase primaire avec le PFA- 100 ®.



IIIi. Conclusion

L'analyseur PFA- 100 ®, du laboratoire Dade-Behring, propose une approche originale de l'étude de la fonction plaquettaire. Son principe est fondé sur la mesure du temps de formation du clou plaquettaire en sang total, sous des forces de cisaillement élevées, les mêmes conditions auxquelles sont soumises les plaquettes au niveau d'un vaisseau sanguin lésé. Pour Lellouche, il permet le dépistage des thrombopathies constitutionnelles et acquises liées à la prise récente d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [56]. Les principales thrombopathies sont détectées par l'intermédiaire des cartouches Collagène/Epinephrine. Cependant, certaines équipes obtiennent des résultats normaux pour des patients présentant des anomalies de l'agrégation plaquettaire. De ce fait, pour l'instant, l'attitude doit être prudente, en sachant qu'il n'est pas possible d'éliminer l'hypothèse d'une anomalie de l'hémostase primaire même si les tests d'occlusion sont normaux. La multiplication des études comparatives permettra de mieux évaluer la sensibilité et la spécificité des tests. La calibration et l'entretien de l'appareil sont difficiles et le PFA- 100 ® est plutôt, à notre avis, un appareil de laboratoire central plus qu'un véritable appareil utilisable au site de soins. D'autres travaux seront nécessaires afin de valider les indications et le bénéfice clinique du PFA- 100 ® en chirurgie cardiaque et en cardiologie interventionnelle.

PATIENTS ET METHODES.

IV. PATIENTS ET METHODES

IVa. Patients étudiés :

Cette étude porte sur 26 patients ayant bénéficié d'une CEC, dans le service de chirurgie cardiaque du CHRU de NANCY. La période de recueil s'étale du 09 mars 1998 au 19 janvier 1999. La répartition des patients est de 12 remplacements valvulaires, 10 triples pontages, 4 ont bénéficié d'un pontage associé à une chirurgie de remplacement valvulaire. Les CEC ont été réalisées par une canulation atrio-cave, à une température de 37°C.

Deux groupes de patients ont été analysés, le premier comprenant 13 patients bénéficiant d'un circuit Jostra standard (Medizintechnik GmH, Hirrlingen, Allemagne), le deuxième groupe comportait 13 patients ayant bénéficié de circuits Jostra Bioline ® pré-héparinés. L'attribution des circuits a été faite de façon randomisée.

Il s'agissait d'interventions chirurgicales réglées avec des sujets ayant une fraction d'éjection (FE) du VG > 30 %, un âge < 80 ans. Les réinterventions étaient exclues, ainsi que les sujets insuffisants rénaux dialysés et à posteriori les complications hémodynamiques post-opératoires.

IVb. Méthodes

Le recueil de l'ensemble des données cliniques et biologiques est rétrospectif.

Recueil des paramètres en per opératoire.

IVb.1. Protocole concernant l'anesthésie :

Aucun protocole d'anesthésie n'est préétabli, celui-ci est fonction des pathologies du patient et de l'anesthésiste ; une large palette de produits est utilisée y compris les plus récents mis sur le marché (ULTIVA®, SEVORANE®, NIMBEX®). Un incident

anesthésique s'est produit lors de l'induction d'un patient, sous forme d'une désaturation secondaire à une inhalation et à un spasme laryngé motivant l'utilisation de CELOCURINE en complément de PAVULON. Cet incident n'a pas retardé son extubation en post opératoire (H+12) pour une moyenne de H+ 9.98 \pm 4.75 ni sa sortie de réanimation à J+2 pour une moyenne de 2.08 \pm 0.81.

La prophylaxie antibiotique est réalisée par KEFANDOL.

IVb.2. Protocole concernant le remplissage

Le remplissage est non standardisé en pré CEC associé à un protocole transfusionnel libre. 3 types de molécules sont utilisés : une de type cristalloïde (Ringer lactate) et deux de type hydroxyéthylamidon (Elohes® et Hesteril®), aucune gélatine n'a été employée. En pré CEC, la répartition des différentes molécules est motivée par le bilan hémodynamique. Les patients reçoivent soit du Ringer lactate seul ou associé à un seul type d'hydroxyéthylamidon soit seulement un hydroxyéthylamidon. Ce remplissage est complété pour 4 patients par une transfusion de culots globulaires, 2 patients ayant reçus une poche de plasma frais congelé, 4 patients ont bénéficié d'une hémodilution normo volémique (volume non recueilli). Aucun patient n'a bénéficié d'une transfusion plaquettaire.

L'amorçage de la CEC est plus "standardisé" avec un remplissage systématique par Ringer lactate (500 à 2500 ml) et hestéril ®(500 à 1300 ml), un patient ayant bénéficié d'une transfusion d'un culot globulaire pour l'amorçage de la CEC.

Une fois le patient stabilisé le monitoring hémodynamique type swan-ganz est mis en place afin d'optimiser le remplissage. C'est durant ce moment que sont prélevés les premiers échantillons sanguins pour le PFA- 100 ®.

IVb.3. Protocole concernant l'anticoagulation.

Elle se fait par des bolus d'héparine à la dose de 3 mg /kg en pré-CEC, associés à des réinjections de 50 à 100 mg en pré CEC immédiat afin d'obtenir un ACT > 700 secondes en per CEC.

L'héparine est antagonisée par de la protamine en fin d'intervention.

IVb.4. Protocole concernant l'administration d'antifibrinolytique :

La mise en route d'un traitement par un antifibrinolytique fut laissée à l'appréciation de chaque anesthésiste en fonction des patients.

IVb.5. Méthode d'analyse des résultats du PFA- 100 ® :

Une mesure de la fonction plaquettaire était réalisée avec le PFA- 100® successivement avec une cartouche collagène / épinéphrine et une cartouche collagène / ADP : en pré CEC, en post CEC, au retour du bloc, à J1 et J2. Celles-ci étaient associées de façon systématique à une mesure de l'hématocrite et de la numération plaquettaire afin d'évaluer le retentissement de l'hémodilution.

L'heure du prélèvement et du traitement de l'échantillon est précisée au niveau des données biologiques.

Les valeurs normales des lots de cartouches données par le laboratoire BEHRING sont les suivantes : COLLAGENE / EPINEPHRINE 94 à 193 secondes

COLLAGENE / ADP 71 à 118 secondes.

Les numéros de lots des cartouches sont les suivants :

lot COLL/EPI PCE-350 et COLL/ADP PCA-132 (patient 1 à patient 9)

lot COLL/EPI PCE-357 et COLL/ADP PCA-137 (patient 10 à patient 16)

lot COLL/EPI PCE-363 et COLL/ADP PCA-143 (patient 17 à patient 20)

lot COLL/EPI PCE-374 et COLL/ADP PCA-122 (patient 21 à patient 26)

Le PFA- 100 ® dispose de message d'erreur, afin d'aider à la compréhension des mesures :

A : temps maximum pour le test dépassé > 300 secondes. Arbitrairement, le temps maximum d'occlusion de l'orifice du PFA- 100 ® a été fixé à 300 secondes. Au-delà, le temps n'est plus mesuré.

B : fuite d'air.

C : Obstruction du flux.

D : Echantillon insuffisant ou possibilité d'avoir une bulle au niveau du prélèvement.

E : trajet maximum de la seringue atteint. Lorsque la seringue du réservoir atteint son trajet maximum indiquant que le réservoir de l'échantillon sanguin est vide avant les 300 secondes. Ceci implique une viscosité sanguine très faible.

Les résultats fournis par le PFA- 100 ® ont été analysés comme :

_ des variables continues

_ des variables catégorielles après le codage suivant :

Si la valeur de la mesure est dans la fourchette de normalité des cartouches (confère ci-dessus) : la valeur prend le qualificatif de normal (NL)

Si la valeur de la mesure est supérieure à la valeur de référence de la cartouche tout en étant en dessous de 300 secondes : le qualificatif est allongé (ALL).

Si la valeur de la mesure est supérieure à la valeur de référence de la cartouche tout en étant au-dessus de 300 secondes : le qualificatif est allongé hors normes (ALL HN).

Nous avons comparé les différents résultats des cartouches collagène / épinéphrine et collagène /ADP en pré CEC, post CEC et le saignement afin de savoir si il existe une valeur prédictive du PFA- 100 ® entre les deux.

IVb.6. Recueil des paramètres en réanimation.

IVb.6.a Evolution en réanimation.

A l'entrée en réanimation un bilan hémodynamique est réalisé ainsi qu'un électrocardiogramme associé à un bilan biologique regroupant les grandes fonctions (rénale, enzymes cardiaques, coagulation etc...)

Evolution clinique :

L'évolution clinique est basée sur l'évaluation du saignement post opératoire depuis l'entrée en réanimation avec un recueil à H+6, H+12 et H+24 jusqu'à leur sortie de réanimation où est évalué le saignement total et le nombre de culots globulaires transfusés. Les résultats sont à mettre en parallèle avec l'évolution clinique telle que l'extubation (heure après l'arrivée en réanimation) et la date de sortie de réanimation.

Evolution biologique :

L'évolution biologique est ciblée sur les différents éléments susceptibles de modifier la crase, comme la numération plaquettaire, l'hématocrite, le fibrinogène, le temps de céphaline avec activateur et temps de prothrombine. Ni le syndrome inflammatoire ni la gazométrie ne sont exploités dans cette étude.

IVb.7. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous formes de moyenne \pm déviation standard. Le test statistique t de Student non païré est appliqué aux variables quantitatives et le test de Fischer aux

variables qualitatives. Le seuil de significativité est atteint pour une valeur de p inférieure à 0,05.

V. Résultats :

Va. Population, données cliniques :

L'analyse rétrospective du dossier hospitalier a permis le recueil de l'ensemble des données cliniques et paracliniques.

L'âge moyen de la population des deux groupes est de 63 ± 8.6 ans, 63 ± 9 ans pour le groupe de circuit standard, de 62 ± 9 ans pour les circuits de CEC pré-héparinés. Le sex ratio est de 21 hommes et de 5 femmes. La pathologie des patients est de 12 remplacements valvulaires, 10 triples pontages coronaires, 4 bénéficieront d'un pontage coronaire associé à une pose de prothèse valvulaire, la fraction d'éjection moyenne est de $54\% \pm 12$. Les traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires sont présentés dans le tableau n° 2.

Tableau 1 : Répartition des différents types d'interventions.

Type d'intervention	Chirurgie valvulaire	Chirurgie coronaire	Chirurgie valvulaire et coronaire
Jostra standard	5	6	2
Jostra bioline	7	4	2

Tableau 2 : Répartition des traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires.

	Sans traitement	Aspirine relais Cébutid	Héparine de bas poids moléculaire	Héparine calcique	total
Jostra standard	9	2	2	2	15
Jostra bioline	6	3	1	1	11
total	15	5	3	3	26

Un de ces patients présente comme antécédents une transfusion post extraction dentaire, laissant soupçonner un trouble de la phase primaire de la coagulation, avec un Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) et temps de prothrombine normaux dans le bilan pré opératoire. Les comorbidités sont présentées dans le tableau n° 3.

Tableau 3 : Comorbidité.

Pathologie	Infarctus	HTA	BPCO	Tabac	Obésité
Jostra standard	3	8	2	4	7
Jostra bioline	4	4	2	7	3

Pathologie	Diabète	AVC	Transfusion post extraction dentaire
Jostra standard	3	0	0
Jostra bioline	3	1	1

Le tabagisme est défini par une consommation de tabac au moment de l'intervention ou toute consommation totale supérieure à 20 PA malgré un arrêt depuis 6 mois avant l'opération

L'obésité est définie par l'indice de Quetelet ou Body Mass Index (BMI)

$$BMI = \frac{P}{T^2}$$

P : poids en Kg

T : taille en mètre

Normalité – Homme : 20 à 25

— Femme : 19 à 24.

Surcharge pondérale jusqu'à 30

Obésité au-delà de 30.

Les caractéristiques concernant la population et la thérapeutique cardiovasculaire sont présentées dans le tableau n° 5,6,7.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques, état de la fonction cardiaque.

	Jostra bioline	Jostra standard	
Paramètres	Moyenne	Moyenne	p
Age	63,15 ± 9,34	63 ± 8,81	0,96
NYHA	2 ± 1,7	2,09 ± 1,22	0,88
FE	47,84 ± 10,5	61,91 ± 11,9	0,047

Tableau 6 : Répartition des thérapeutiques cardiovasculaires.

Traitement	Diurétique	Bêta bloquant	Inhibiteur Calcique	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Digitalique
Jostra standard	3	6	6	5	2
Jostra bioline	6	3	2	5	0

Tableau 7 : Incidence de la prise d'inhibiteur calcique sur les pertes sanguines.

	Inhibiteur Calcique	Sans Inhibiteur Calcique	p
Perte sanguine totale (ml)	764 ± 316	964 ± 757	0,49

Les caractéristiques concernant la durée, les thérapeutiques utilisées et les différents paramètres recueillis durant les interventions sont présentés dans le tableau n° 8 à 19.

Les 2 groupes de circuits de CEC pré-héparinés Jostra et circuit standard sont comparables sur :

- Durée intervention :

L'analyse des différents temps opératoires retrouve une homogénéité entre les deux groupes de circuits. Les données sont présentées dans le tableau n° 8 à 19.

Tableau 8 : analyse des durées d'interventions en minutes.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
Durée intervention	217 ± 51	227 ± 32	0,55
Durée geste	143 ± 39	160 ± 36	0,29
Durée clampage	51 ± 22	53 ± 18	0,78
Durée CEC	67 ± 27	70 ± 24	0,7

Tableau 9 : Dose héparine totale (pré-CEC.)

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
bolus héparine	274 ± 65	271± 63	0,9

Tableau 10 : Analyse de l'utilisation des solutés d'expansion volémique en per-opératoire.

	Jostra bioline	Jostra standard	
Remplissage	Moyenne	Moyenne	p
En pré -CEC			
Ringer Lactate (ml)	500 ± 0	642 ± 243	0,7
Elohes ® (ml)	500 ± 0	583 ± 204	0,4
Hesteril ®(ml)	500 ± 0	500 ± 0	,
Concentré globulaire	2,3 ± 0,57	3,5 ± 0,7	0,13
Pfc	1 ± 0	1 ± 0	,
Plaquettes	0 ± 0	0 ± 0	,
TOTAL	1019 ± 313	1007 ± 454	0,9
	Jostra bioline	Jostra standard	p
En per-CEC			
Ringer Lactate (ml)	653 ± 298	723 ± 554	0,69
Elohes ® (ml)	0 ± 0	0 ± 0	
Hesteril ® (ml)	838 ± 275	853 ± 189	0,8
Concentré globulaire	1 ± 0	1 ± 0	,
Pfc	0 ± 0	0 ± 0	,
Plaquettes	0 ± 0	0 ± 0	,
TOTAL	1492 ± 228	1615 ± 601	0,49

Tableau 11 : Taux d'hémoglobine (gr /dl) aux différents temps per-opératoire.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
Hémoglobine pré-opératoire	13,31 ± 1,3	13,87 ± 1,33	0,29
Hémoglobine pré CEC	12,2 ± 1,09	12,6 ± 1,5	0,45
Hémoglobine per CEC	9,7 ± 1,1	10,4 ± 1,3	0,15
Hémoglobine post CEC	10,5 ± 2,9	10,4 ± 1,1	0,88

Tableau 12 : Diurèse per-opératoire.

	Jostra bioline	Jostra standard	
Diurèse (ml)	Moyenne 387 ± 332	Moyenne 466 ± 463	p 0,6

Tableau 13 : PaO2/ FIO2 per-opératoire.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
PaO2/FIO2 av op	375 ± 34	375 ± 50	0,99
PaO2/FIO2 pré CEC	295 ± 75	266 ± 92	0,4
PaO2/FIO2 per CEC	363 ± 196	382 ± 96	0,7
PaO2/FIO2 post CEC	318 ± 128	286 ± 95	0,47

Tableau 14 : SvO2 (mmHg) per-opératoire.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
SVO2 av CEC	80 ± 2,9	80 ± 4,1	0,7
SVO2 per CEC	75 ± 6	74 ± 5	0,6
SVO2 post CEC	75 ± 6	73 ± 4,9	0,6

Tableau 15 : Température (° °) per-opératoire.

	Jostra bioline	Jostra standard	
Température	Moyenne	Moyenne	p
Avant CEC	35 ± 0,5	35 ± 0,6	0,8
Per CEC	35 ± 1	35 ± 2,7	0,4
Post CEC	36 ± 0,4	36 ± 0,7	0,1

Analyse des paramètres hémodynamiques per opératoires :

Tableau 16 : Analyse des paramètres hémodynamiques pré CEC.

Pré CEC	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
PAS	96 ± 15	99 ± 23	0,7
PAD	54 ± 13	54 ± 8	0,9
PAM	69 ± 13	70 ± 13	0,7
PAPS	25 ± 9	23 ± 7	0,6
PAPd	13 ± 6	14 ± 8	0,5
PAPm	18 ± 6	18 ± 6	0,9
Fc	70 ± 15	72 ± 28	0,8
PAPO	11 ± 6	10 ± 3	0,8
POD	7 ± 3	7 ± 2	0,7
DC	4 ± 1	4 ± 2	0,8
IC	2 ± 0,5	2 ± 0,9	0,9

Tableau 17 : Analyse des paramètres hémodynamiques per CEC.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
PAM per CEC	60 ± 8	66 ± 9	0,1

Tableau 18 : Analyse des paramètres hémodynamiques post CEC.

	Jostra bioline	Jostra standard	
POST CEC	Moyenne	Moyenne	p
PAS	105 ± 14	116 ± 17	0,1
PAD	58 ± 11	63 ± 9	0,2
PAM	75 ± 11	81 ± 11	0,1
PAPS	24,2 ± 7,11	23,75 ± 4,66	0,77
PAPD	14,62 ± 5,34	13,75 ± 4,6	0,68
PAPM	18,85 ± 5,53	18,17 ± 4,28	0,75
FC	84,54 ± 15,57	80,5 ± 20,13	0,59
PAPO	11,85 ± 5,05	10 ± 4,06	0,18
POD	7,31 ± 4,03	8,5 ± 3,62	0,71
DC	5,24 ± 2,21	5,03 ± 1,63	0,44
IC	2,86 ± 1,36	2,88 ± 0,91	0,54

Tableau 19 : Nombre de chocs électriques externes en sortie de CEC.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
NBRE CE	1 ± 3	0,7 ± 1	0,7

Ainsi, les deux groupes sont semblables au niveau de l'hémodynamique, de la quantité d'héparine et de la population.

L'analyse des paramètres concernant le saignement et la transfusion post opératoire est présentée dans les tableaux 20 à 23.

Tableau 20 : Taux hémoglobine (gr/ dl) durant les premières 24 h suivant l'intervention.

Concentration d'hémoglobine	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
HBJ0	10 ± 0,7	11 ± 1,2	0,01

Tableau 21 : Saignement durant les 24^o heures.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
Saignement H+6	283 ± 166	274 ± 171	0,8
Saignement H+12	411 ± 236	394 ± 231	0,8
Saignement H+24	618 ± 278	623 ± 325	0,9

Tableau 22 : Transfusion durant les 24^o heures.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
Concentrés globulaires	0,2 ± 0,8	0,8 ± 1,6	0,2
Pfc	0 ± 0	0 ± 0	
Plaquettes	0 ± 0	0 ± 0	

Tableau 23 : Répartition des patients transfusés en fonction du type d'intervention.

	Nbre de patients transfusés		Nbre de patients non transfusés	
Type d'intervention	Jostra bioline	Jostra standard	Jostra bioline	Jostra standard
Chir coronaire	3	4	1	2
Chir valvulaire	1	2	5	3
Chir coronaire et valvulaire	2	2	1	0
Total	6	8	7	5

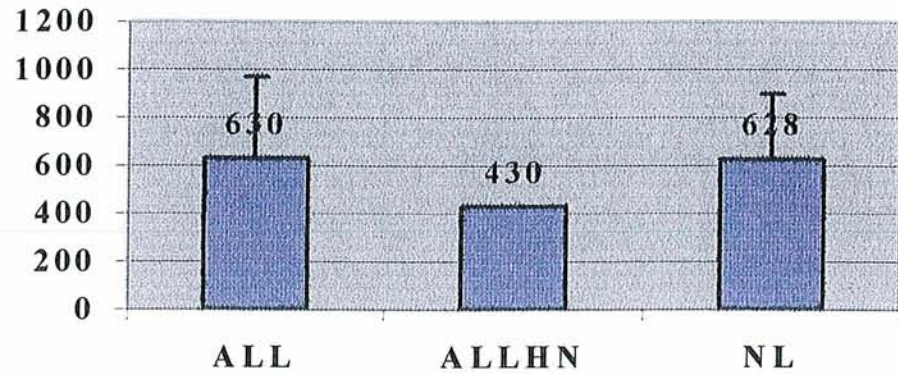
α ^{v b}
~~(IVb.8)~~ Résultats concernant le PFA- 100 ®

Afin de faciliter l'interprétation, nous avons transposé les valeurs quantitatives en valeurs qualitatives. Dans un deuxième temps nous avons comparé les résultats au saignement des 24 ° heures et du saignement total en réanimation.

Tableau 24 : Codage des résultats quantitatifs en valeurs qualitatives

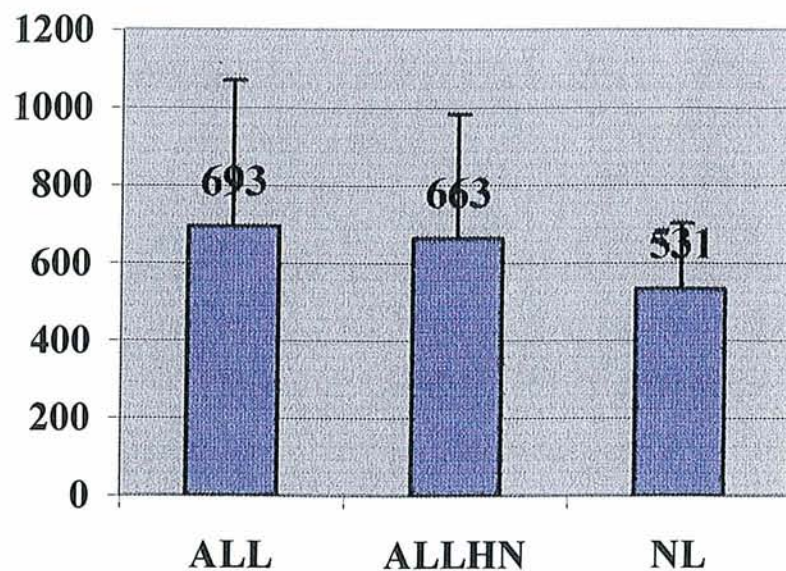
Résultats initiaux		PFA- 100 ® sans erreurs		PFA- 100 ®	CODAGE
COLL/EPI	COLL/ADP	COLL/EPI	COLL/ADP	COLL/EPI	COLL/ADP
138	83	138	83	NL	NL
273	117	273	117	ALL	NL
>224 E	101	224	101	ALL	NL
>300A	>300A	301	301	ALL HN	ALL HN
>259E	98	259	98	ALL	NL
>241C	162	241	162	ALL	NL
96	71	96	71	NL	NL
>300E	105	301	105	ALL HN	NL
>224E	180	224	180	ALL	ALL
>232D	154	232	154	ALL	ALL
>234D	259	234	259	ALL	ALL
182	123	182	123	NL	ALL
>262E	>300A	262	301	ALL	ALL HN
275	194	275	194	ALL	ALL
>258E	135	258	135	ALL	ALL
>300 A	92	301	92	ALL HN	NL
149	100	149	100	NL	AL
154	104	154	104	NL	NL
149	89	149	89	NL	NL
259	94	259	94	ALL	NL
124	75	124	75	NL	NL
128	65	128	65	NL	NL
>207D	97	207	97	ALL	NL
200	73	200	73	ALL	NL
95	52	95	52	NL	NL
139	140	139	140	NL	ALL
NL	normal				
ALL	allongé				
ALL HN	allongé hors norme				
Valeurs normales : COLL/EPI 94 à 193 secondes					
COLL/ADP 71 à 118 secondes					

**Relation entre le saignement moyen des 24^h et
les valeurs codées des cartouches coll/ ADP en
pré CEC**



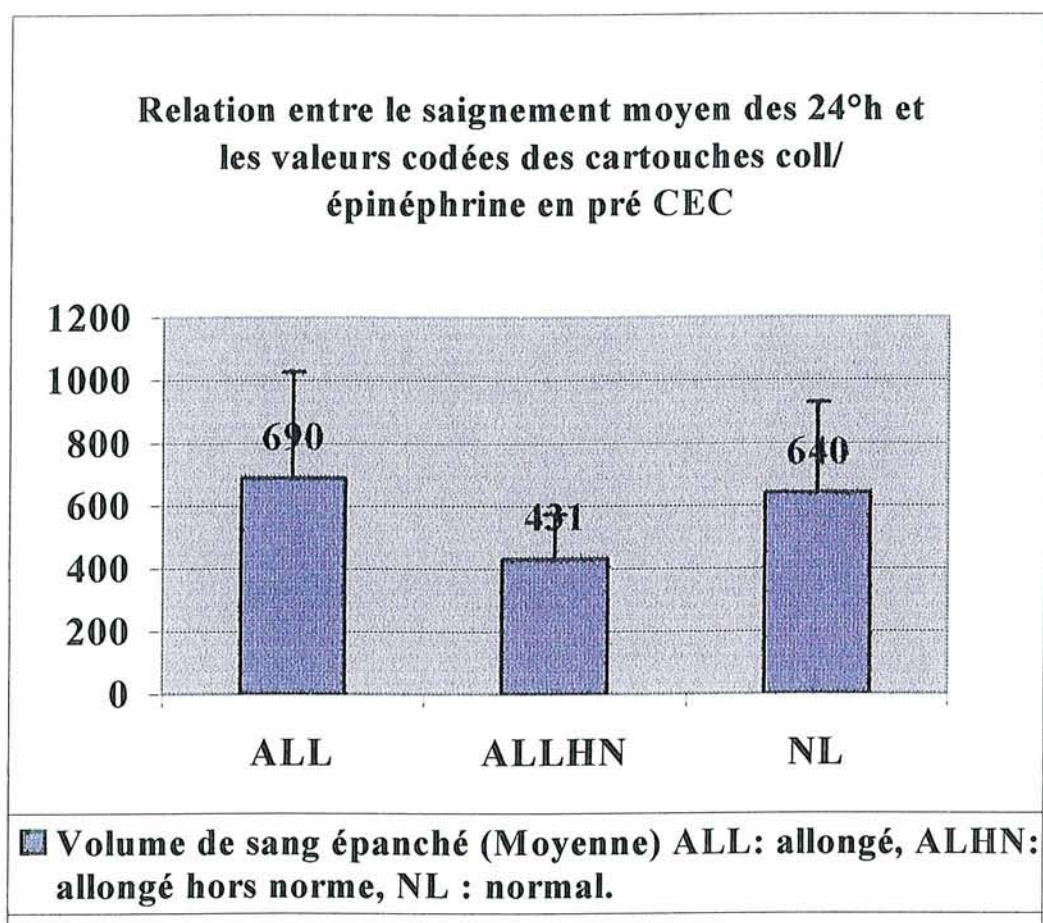
■ Volume de sang épanché (Moyenne) ALL: allongé, ALLHN: allongé hors norme, NL : normal.

**Relation entre le saignement moyen des 24^h et les
valeurs codées des cartouches coll/ épinéphrine en
post CEC**

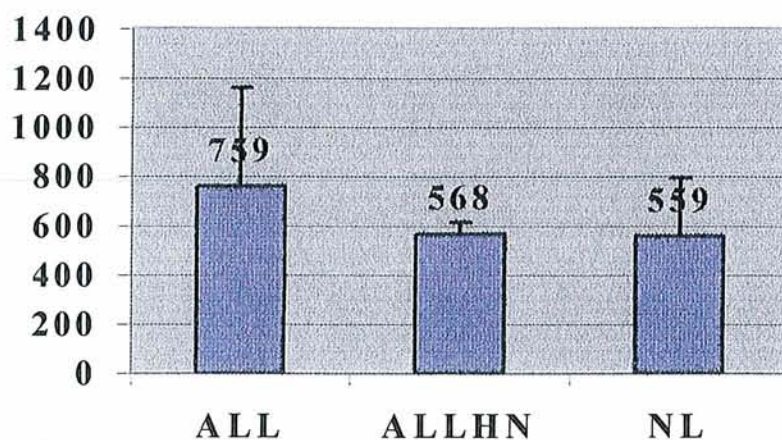


■ Volume de sang épanché (Moyenne) ALL: allongé, ALLHN: allongé hors norme, NL : normal.

Relation entre le temps d'occlusion des cartouches collagène / ADP en pré CEC et le saignement post opératoire.



**Relation entre le saignement moyen des
24^h et les valeurs codées des cartouches
coll/ ADP en post CEC**



■ Volume de sang épanché (Moyenne) ALL: allongé, ALLHN: allongé hors norme, NL : normal

Tableau 25 : Relation entre hématokrite et cartouche collagène / épinéphrine en post opératoire.

Cartouche collagène / épinéphrine en post opératoire.		
	Nombre	Hématocrite
ALL	12	29,27 ± 3,78
ALLHN	3	33,3 ± 1,16
NL	10	29,5 ± 2,73

Tableau 26 : Relation entre hématicrite et cartouche collagène / ADP en post opératoire.

Cartouche collagène / ADP en post opératoire.		
	Nombre	Hématocrite
ALL	8	28,85 ± 2,31
ALLHN	2	36,1 ± 1,15
NL	15	29,6± 3,29

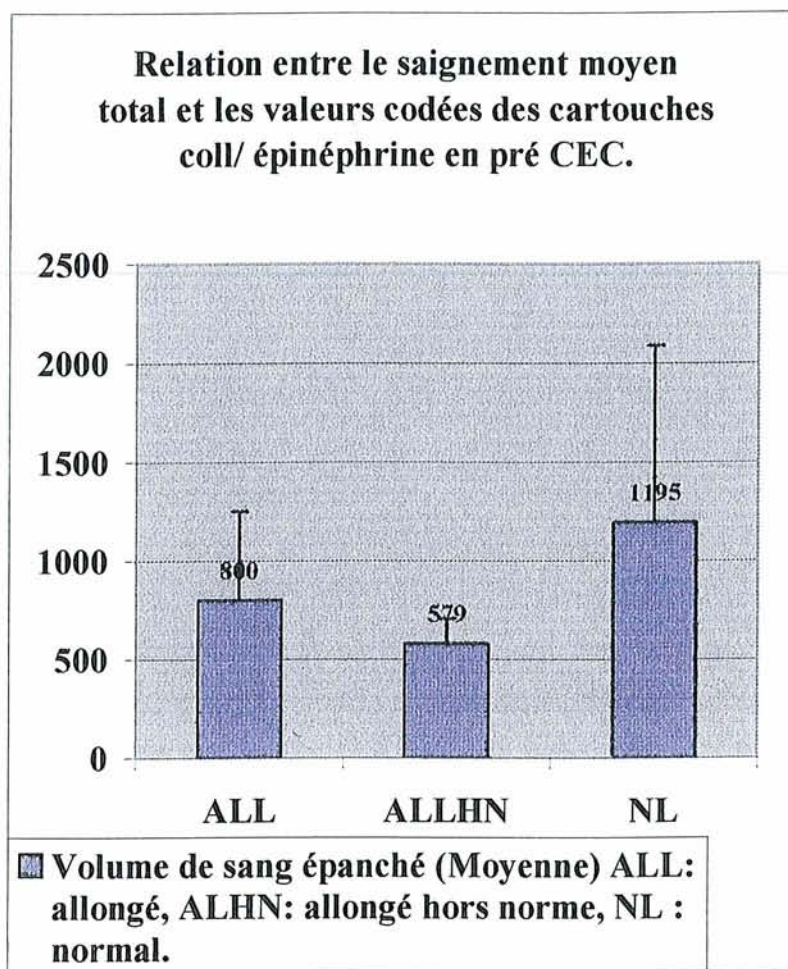
Tableau 27 : Relation entre taux de plaquettes et cartouche collagène / épinéphrine en post opératoire.

Cartouche collagène / épinéphrine en post opératoire.		
	Nombre	Plaquettes (G/L) moyenne
ALL	13	137± 39
ALLHN	3	119± 19
NL	10	132± 24

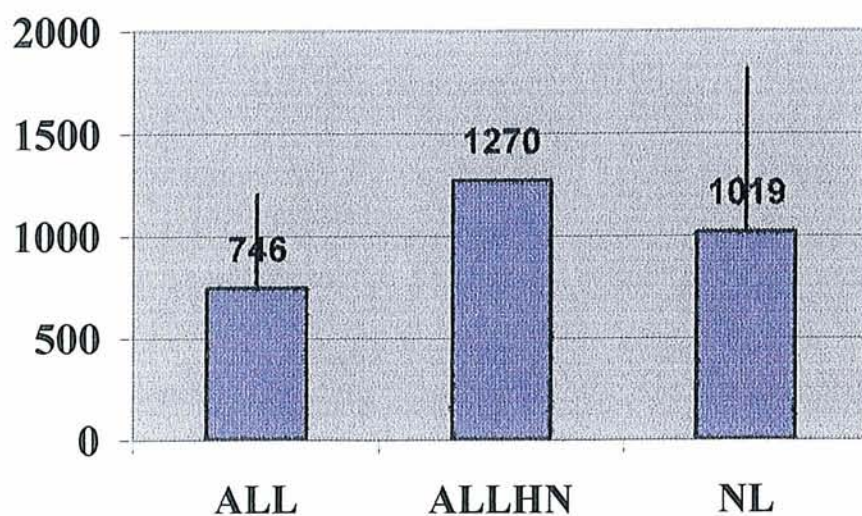
Tableau 28 : Relation entre taux de plaquettes et cartouche collagène / ADP en post opératoire.

Cartouche collagène / ADP en post opératoire.		
	Nombre	Plaquettes (G/L) moyenne
ALL	8	128± 30
ALLHN	2	164 ± 18
NL	16	132 ± 34

Relation entre le saignement moyen total et les valeurs codées des cartouches en pré CEC et post CEC.

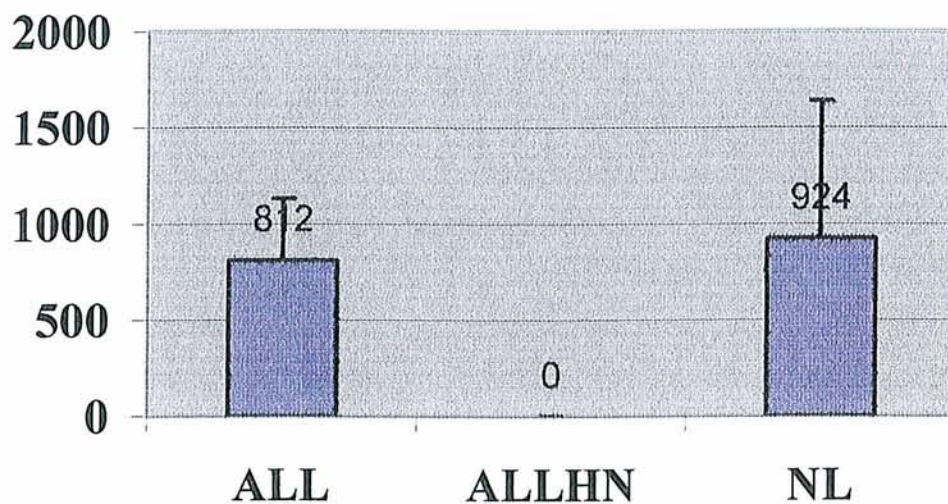


**Relation entre le saignement moyen
total et les valeurs codées des cartouches
coll/ ADP en pré CEC.**



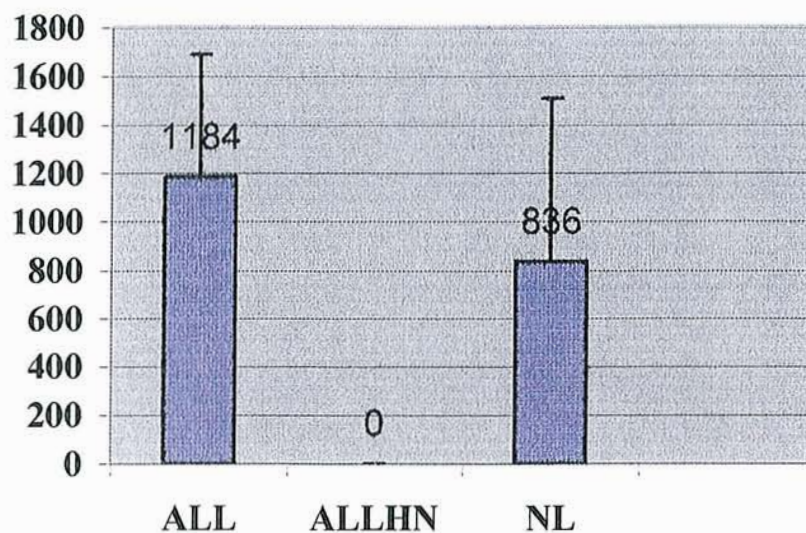
■ Volume de sang épanché (Moyenne) ALL: allongé, ALHN: allongé hors norme, NL : normal.

**Relation entre le saignement moyen
total et les valeurs codées des cartouches
coll/ épinéphrine en post CEC.**



■ Volume de sang épanché (Moyenne) ALL: allongé, ALLHN: allongé hors norme, NL : normal.

**Relation entre le saignement moyen
total et les valeurs codées des cartouches
coll/ ADP en post CEC.**



■ Volume de sang épanché (Moyenne) ALL: allongé,
ALLHN: allongé hors norme, NL : normal.

VI. Discussion.

VIa. Saignement et type de circuit.

Les patients sont répartis en 2 groupes homogènes de 13 patients dans chaque groupe : circuit de CEC pré-hépariné et circuit de CEC standard. Le sex ratio est de 5 femmes et de 21 hommes.

Tableau 1 : Analyse des Concentrations d'hémoglobine (gr/ dl) en réanimation.

Concentration d'hémoglobine à	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
J0	10 ± 0,7	11 ± 1,2	0,01
J1	11 ± 1	12 ± 1	0,003
J2	10 ± 0,9	12 ± 1,2	0,02
J3	32 ± 3	34 ± 4,00	0,04
J4	10 ± 1	11 ± 2	0,05

L'étude retrouve une différence significative en faveur des circuits standards, au niveau de plusieurs variables : le taux d'hémoglobine en réanimation en sortie de CEC ($p=0.01$), au deuxième jour de réanimation ($p=0.02$), ainsi que l'hématocrite à J2 ($p=0.04$), le taux d'hémoglobine à J3 ($p=0.05$), PAPO à J2 ($p=0.01$). La différence au niveau de l'hémoglobine et de l'hématocrite à J2, J3 en faveur des circuits standard doit faire souligner que 14 des 26 patients de l'étude ont été transfusés dans les 2 premiers jours dont 8 dans le groupe des circuits standards expliquant peut être cette différence en faveur de ces derniers au niveau du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Ce nombre plus important de transfusions dans ce groupe, remet en cause l'éventuel avantage de ces derniers par rapport au circuit pré-héparinés au niveau de l'épargne des transfusions.

Les transfusions pourraient également s'expliquer par des interventions plus longues et plus difficiles dans le groupe standard transfusé. Or ce n'est pas le cas, comme l'indique les tableaux suivants, où sont comparés les temps d'intervention, de CEC et de clamage dans les groupes bioline transfusés, non transfusés, standard transfusés et non transfusés et entre les groupes transfusés bioline et standard confondus et le groupe non transfusé confondus. Cependant, l'absence de critère pré-défini concernant la transfusion de concentrés globulaires rend difficile l'interprétation de l'effet du type de circuit de CEC sur les besoins transfusionnels.

Il n'existe pas d'incidence significative entre le saignement total et le nombre de transfusions et la date de sortie de réanimation (19 patients des 26 patients étant sortis à J2). A J5, tous les patients du protocole étaient sortis de réanimation sans notion de complications par la suite.

Tableau 2 : Comparaison des différents temps entre circuit standard et bioline.

Durée en mn	Jostra bioline	Jostra standard	p
Patients transfusés	Moyenne	Moyenne	
Geste	141,00 ± 27,00	165,00 ± 37,00	0,27
CEC	65,00 ± 14,00	72,00 ± 28,00	0,66
Clamage	45,00 ± 9,00	53,00 ± 21,00	0,45
	Jostra bioline	Jostra standard	p
Patients non transfusés	Moyenne	Moyenne	
Geste	143,00 ± 44,00	152,00 ± 30,00	0,72
CEC	72,00 ± 32,00	70,00 ± 13,00	0,89
Clamage	53,00 ± 27,00	53,00 ± 11,00	0,97

Tableau 3 : Comparaison des durées d'interventions entre transfusés et non transfusés.

Durée en minutes	transfusés		non transfusés		p
Geste	155,00	36,00	147,00	39,00	0,59
CEC	69,00	23,00	71,00	26,00	0,81
Clampage	50,00	17,00	53,00	21,00	0,71

Tableau 4 : Date de sortie de réanimation des patients en jours.

Sortie en jours	Jostra bioline		Jostra standard		p
	moyenne	médiane	moyenne	médiane	
	1,9	0,9	2,1	0,6	0,4

VIb. Troubles du rythme et type de circuit.

On ne retrouve pas de différence significative sur l'incidence de survenue de troubles du rythme en fonction du type de circuit. Un trouble du rythme de type Jonctionnel dans le groupe Standard contre 2 (TACFA et BACFA) dans le groupe Jostra bioline. Mais la faible incidence des troubles du rythme post opératoire dans cette étude rend difficile l'analyse statistique et l'effet éventuel du type de circuit. L'incidence appelée des ACFA après chirurgie cardiaque est d'environ 30%.

VIc. Relation entre la valeur prédictive du PFA- 100 ® et le saignement post opératoire.

Nous avons comparé les différents résultats des cartouches collagène / épinéphrine et collagène /ADP en pré CEC, post CEC, afin de savoir s'il existe une relation entre la valeur du temps d'occlusion avant et après la CEC et le saignement post opératoire extériorisé par les drains.

Nous n'avons mis en évidence aucune corrélation entre la valeur prédictive du PFA-100 ® et le saignement quel que soit le type de cartouche ou que ce soit en pré CEC ou en post CEC.

VId. Ce manque de pouvoir prédictif du PFA- 100 ® peut-il s'expliquer par une dispersion importante du nombre des plaquettes ou de l'hématocrite ?

Nous avons examiné l'hématocrite et le nombre de plaquettes en post opératoire. Volontairement, nous n'avons pas étudié l'hématocrite et le taux de plaquettes en pré opératoire : la série est assez homogène sans cas de thrombopénie inférieur à 100000 et avec seulement 3 patients en dessous de 150000 plaquettes (119000, 117000, 130000) chiffre en deçà du quel le PFA- 100 ® peut être perturbé selon la littérature.[58] [76]. Quant à l'hématocrite on remarque une plus grande dispersion avec 14 patients en dessous de 35% mais aucun en dessous de 28.8%.

Conclusion : on ne retrouve aucune valeur prédictive du PFA- 100 ® entre la valeur du temps d'occlusion et le saignement post opératoire.

VII. LIMITES ET CRITIQUES DE L'ETUDE

VIIa. Limites liées au groupe de patients.

Les principales limites sont :

- l'absence de standardisation du protocole anesthésique, des solutés de remplissage,
- ainsi que des critères de transfusion

- le faible effectif des patients

- l'absence de modification du protocole d'héparinisation en fonction du type de circuit.

VIIb. Limites liées à la méthodologie.

VIIb1. Problèmes concernant l'interprétation du PFA- 100 ® :

Lors de l'interprétation des résultats du PFA- 100 ®, nous avons été confrontés à une grande dispersion des valeurs du temps d'occlusion en pré CEC avec les cartouches coll/épinéphrine avec seulement 27% de valeurs normales, malgré un remplissage homogène pour chaque patient. ($p=0.9$), un taux de plaquettes >150000 . De plus, de nombreux résultats étaient associés à des messages d'erreur. Aucune hypothèse n'a été retrouvée pour expliquer cette dispersion de résultats.

L'interprétation des valeurs numériques a été difficile du fait qu'un temps de non occlusion court signifie que le piston du réservoir est arrivé en bout de course avant les 300 secondes (temps maximum de la mesure) impliquant une viscosité moins importante qu'un échantillon qui mettra plus de temps pour occlure l'orifice. De plus une différence de 10 secondes entre 2 temps a-t-il vraiment une importance au niveau de la signification ?

Le fait qu'il n'existe aucun protocole en cas de messages d'erreur fut une difficulté supplémentaire pour l'interprétation des résultats. En effet, certains résultats allongés ont bénéficié d'un deuxième passage, or au lieu de clarifier la situation cela donnait parfois des résultats encore plus déconcertants. Ex :un échantillon à >300 secondes donnant en deuxième passage un résultat normal. Ce manque de reproductibilité peut s'expliquer par la présence d'un dépôt à l'intérieur des tubulures qui entraîne une modification de l'aspiration et donc des forces de cisaillement. Marie-Hélène DENNINGER (hôpital Beaujon) préconise de faire chaque jour un test en double sur cartouche Collagène/ Epinéphrine. Si la différence entre les deux mesures successives est $> 10 \%$ pour un test normal, une procédure de nettoyage utilisant de l'eau de Javel diluée en NaCl $9 \text{ }^{\circ}/_{00}$ est entreprise et la reproductibilité du test contrôlée de nouveau. En cas de persistance de l'anomalie le service après vente doit être appelé pour changement d'appareil ou révision.

Pour l'interprétation, le Dr Agnès VEYRADIER (hôpital Antoine-Béclère) opère de la façon suivante : en première intention, le temps d'occlusion est mesuré en simple

détermination avec les deux types de cartouches (ADP et épinéphrine). Si les deux valeurs sont normales, les résultats sont rendus tels quels. Tout temps d'occlusion allongé est contrôlé à l'aide d'une 2^e mesure : Si le CV entre les deux mesures est inférieur ou égal à 10 %, celles-ci sont « moyennées » ; si le CV est supérieur à 10 %, une 3^e mesure est effectuée. Dans la grande majorité des cas, le CV entre cette dernière mesure et l'une ou l'autre des deux valeurs précédentes est inférieur à 10 % permettant de rendre un résultat « moyenné » comme précédemment. Dans de rares cas, ces mesures itératives demeurent discordantes et un prélèvement de contrôle est alors demandé. Deux principaux paramètres pré-analytiques sont à considérer afin de pouvoir interpréter le temps d'occlusion PFA- 100 ® : l'hématocrite et la numération plaquettaire. En effet, un taux d'hématocrite inférieur à 30 % et une numération plaquettaire inférieure à 100 Giga/ L sont capables à eux seuls d'allonger le temps d'occlusion en dehors de toute pathologie spécifique de l'hémostase primaire (maladie de Von Willebrand ou thrombopathie). Son attitude est plus nuancée en cas de thrombopénie et discutée au cas par cas.

Il est à noter que dans notre étude aucune évaluation des cartouches avec du sang témoin n'a été réalisée avant chaque utilisation comme le stipule le laboratoire.

Il n'existe aucun protocole concernant le délai entre le prélèvement et la mesure de l'échantillon. Le temps de recueil et de traitement n'est pas connu dans la plupart des cas, et lorsque nous le connaissons, nous constatons une dispersion des temps allant de 20 minutes à 3 heures entre le recueil et le traitement. Cette période est très importante puisqu'elle peut favoriser des agrégats plaquettaires susceptibles de donner des temps d'occlusion anormalement court et/ ou une alarme « obstruction du flux ».

Devant la nécessité de connaître l'étiologie des saignements en chirurgie cardiaque d'autres équipes se sont intéressées à la valeur prédictive du PFA- 100 ® sur des pertes sanguines. Les résultats sont variables d'une équipe à une autre. Pour Hertfelder [78], avec une étude qui comporte 146 CEC pour pontage coronarien, aucune corrélation n'a été retrouvée entre les temps d'occlusion mesurés avec les cartouches Collagène / Épinéphrine et Collagène

/ ADP en préopératoire et les pertes sanguines. L'allongement du temps d'occlusion en postopératoire est lié à l'hémodilution qui a entraîné une diminution du nombre des plaquettes et de l'hématocrite. Il n'existe pas de corrélation entre les temps d'occlusion mesurés en postopératoire et les pertes sanguines, même après ajustement des valeurs du temps d'occlusion sur la numération plaquettaire et hématocrite.

D'autres avec 398 patients, retrouvent une différence significative avec des temps d'occlusion plus court pour une chirurgie coronaire (308) par rapport aux patients devant subir un remplacement valvulaire (90). Mais sans retrouver de valeur prédictive de saignement en fonction des temps d'occlusion. [80]

Néanmoins, certains comme Wahba, retrouvent une corrélation significative entre la perte totale de sang et les résultats pré opératoire ($r = 0,41$, $p = 0,022$), avec une étude qui ne comporte que 40 patients.

• **CONCLUSION.**



Cette étude a un double objectif, celui d'étudier les avantages des circuits de CEC pré-héparinés par rapport aux circuits standards, ainsi que d'étudier le PFA- 100 ® dans le cadre des CEC. L'originalité de cette étude réside dans le fait que cet appareil qui évalue la fonction plaquettaire a été très peu utilisé lors des CEC.

Cette recherche est basée sur 26 patients ayant bénéficié d'une CEC dans le cadre d'un pontage coronarien, d'un remplacement valvulaire ou des 2 associés durant le même geste. Cependant, malgré une grande homogénéité des groupes, notre étude n'a trouvé aucune différence significative entre les circuits de CEC pré-héparinés et les circuits standards concernant le saignement ou les transfusions de culots globulaires. Selon la littérature, il existe également un avantage des circuits de CEC pré-héparinés concernant des troubles du rythme et du pronostic vital. Néanmoins, notre étude ne trouve aucune différence entre les 2 types de circuits, probablement en raison du faible effectif des patients étudiés.

A la différence de certaines études, notre analyse concernant l'utilisation du PFA- 100 ® en chirurgie cardiaque, n'a trouvé aucune valeur prédictive de celui-ci sur le saignement post opératoire des 24 ° heures, ainsi que sur les pertes sanguines moyennes totales. Ceci indépendamment du type de cartouche, des valeurs de pré CEC ou de post CEC, et malgré des valeurs d'hématocrite et de plaquettes compatibles avec un bon fonctionnement de l'appareil. Devant la variabilité des résultats selon les équipes concernant la valeur prédictive du PFA- 100 ® sur les pertes sanguines cet appareil doit être encore étudié dans ce contexte pour évaluer son utilité.

- **BIBLIOGRAPHIE.**

- 1 Ebeling F, Naukkarinen R, Hanhela R, et al. Post-transfusion hepatitis after open-heart surgery in Finland - a prospective study. *Trans Med* 1991(1):103-108.
- 2 . Harker LA, Malpass TW, Branson HE. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass : acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha granule release. *Blood* 1980(56):824-834.
- 3 Addonizio VP, Smith JB, Strauss JF, et al. Thromboxane synthesis and platelet secretion during cardiopulmonary bypass with bubble oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980(79):91-96.
- 4 Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass : Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981(304):497-503.
- 5 Wright Gtaylor et al, *Cardiopulmonary bypass, Principles and management*, 1986, Chapman and Hall, Londong, pp, 248-288.
- 6 Downing SW, Edmunds LH. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992(54):1236-1243.
- 7 Isetta C. et al. – Comparison in the reduction of homologous transfusion requirements in cardiac surgery between aprotinin and tranexanic acid. *European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists*. Milan, juin 1991.
- 8 Smith EEJ, Naftel DC, Blackstone EH, et al. Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987(94):225-233.

- 9 Michael J. Ray, BAppSc, GeoErey A. T. Hawson, FRACP, Sarah J. et al. Relationship of Platelet Aggregation to Bleeding After Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg*, 1994 ; 57 :981-86
- 10 G. Matheis, G. Wimmer-Greinecker, T. Rinne, B.R. Winkelmann, M. Meisel, S. Beholz et al. Improved Cerebral Protection during heparin-coated cardiopulmonary bypass
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, *Department of Nuclear Medicine, J. W. Goethe University, Frankfurt am Main, Germany
- 11 Mallet SV, Cox DJA : Thrombolastography . *Br J Anaesth* 1992 ; 69 : 307-313
- 12 Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990(76) : 1680-1697.
- 13 Kuitunen A, Hynynen M, Salmenperä M, et al. Anesthesia affects plasma concentrations of vasopressin, von Willebrand factor and coagulation factor VIII in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 1993(70):173-180.
- 14 Dassier P, Assier, Beaussier M, Lagneau F, Vigreux J Stratégies transfusionnelles en chirurgie et cardiovasculaires. Chapitre 11 applications cliniques : 139-154.
15. Uniyal S, Brash JL. Patterns of adsorption of proteins from human plasma on to foreign surfaces. *Thromb. Haemostas.* 1982(47) : 285-290.
- 16 Brash JL, Scott CF, Hove P. Mechanism of transient adsorption of fibrinogen from plasma to solid surfaces : Role of the contact and fibrinolytic systems. *Blood* 1988(71) : 932-939.
- 17 Oshita K, Az-ma T, Osawa Y, Yuge O. Quantitative measurement of thrombelastography as a function of platelet count. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 296-299

- 18 Ziats NP, Pankowsky DA, Tierney BP, et al. Adsorption of Hageman factor (factor XII) and other plasma proteins to biomedical polymers. *J Lab Clin Med* 1990(116) : 687-696.
- 19 Wong CA, Liu S, Glassenberg R. Comparison of thrombelastography with common coagulation tests in preeclamptic and healthy parturients. *Reg Anesth* 1995, 20 : 521-527
- 20 Harker LA. Bleeding after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1986(314):1446.
- 21 Zilla P, Fasol R, Groscurth P, Klepetko W, Reichensperner H, Wolner E. Blood platelets in cardiopulmonary bypass operations : recovery occurs after initial stimulation, rather than continual activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989(97) : 379-385.
- 22 Edmunds LH, Ellison N, Colman RW. Platelet function during open heart surgery : comparison of the membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982(83) : 805-812.
- 23 Kettner SC, Kozek SA, Groetzner JP, Gonano C, Schellongowski A, Kucera M, Zimpfer M Effects of hypothermia on thrombelastography in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1998 ; 80 : 313-317
- 24 Lavee J, Savion N, Smolinsky A, Goor D, Mohr R. Platelet protection by aprotinin in cardiopulmonary bypass : electron microscopic study. *Ann Thorac Surg* 1992(53) : 477-481
- 25 Mammen EB, Koetz MH, Washington BC. Hemostasis change during cardiopulmonary bypass surgery. *Semin Thromb Hemost* 1985(11) : 281-292.

- 26 McKenna R, Bachman F, Whittaker B, Gilson JR, Weinber MJ. The hemostatic mechanism after open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975(70) : 298-308.
- 27 Addonizio VP, Colman RW. Platelets and extracorporeal circulation. *Biomaterials* 1982(3):9-15.
- 28 Cottrell ED, Kappa JR, Stenach N, et al. Temporary inhibition of platelet function with iloprost (ZK 36374) preserves canine platelets during extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988(96):535-541.
- 29 Coughlin SR, Vu TKH, Hung DT, et al. Characterization of a functional thrombin receptor. *J Clin Invest* 1992(89):351-355.
- 30 Reves JG. Adrenergic response to cardiopulmonary bypass. *Mt Sinai J Med* 1985(52):511-515.
- 31 Edmunds LH, Saxena NC, Hillyer P, Wilson TJ. Relationship between platelet count and cardiectomy suction return. *Ann Thorac surg* 1978(25):306-310.
- 32 Van Oeveren W, Kazatchkine MD, Descamps-Latscha B, et al. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass. A prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985(89):888-899.
- 33 Rinder CS, Mathew JP, Rinder HM. Modulation of platelet surface adhesion receptors during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991(75):563-570.
- 34 Lindon JN, McManama G, Kushner L, et al. Does the conformation of absorbed fibrinogen dictate platelet interactions with artificial surfaces? *Blood* 1986(68) : 355-362.

- 35 Wenger RK, Lukiasiewics H, Mikuta BS, Niewiarowski S, Edmunds LH. Loss of platelet fibrinogen receptors during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989(97):235-239.
- 36 Gluszko P, Rucinski B, Musial J. Fibrinogen receptors in platelet adhesion to surfaces of extracorporeal circuit. *Am J Physiol* 1987(252) : H615-H621.
- 37 Wachtfogel YT, Musial J, Jenkin B, et al. Loss of platelet alpha-adrenergic receptors during simulated extracorporeal circulation : prevention with prostaglandin E1. *J Lab Clin Med* 1985(105):601-607.
- 38 Ashmore PG, Suitek V, Ambrose P. The incidence and effect of particulate aggregation and microembolism in pump-oxygenator systems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968(55) : 691-697.
- 39 Wakefield TW, Bouffard JA, Spaulding G. Sequestration of platelets in the pulmonary circulation as a consequence of protamine reversal of the anticoagulant effect of heparin. *J Vasc Surg* 1987(5) : 187-193.
- 40 Kurusz M, Butler BD. Embolic events and cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RE, Utley JR, eds. *Cardiopulmonary Nypass*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 267-290.
- 41 Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J: Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging techniques. *Anesthesiology* 91:1122-1151, 1999
- 42 Shore-Lesserson L, Ammar T, DePerio M, Vela-Cantos F, Fisher C, Sarier K: Platelet-activated clotting time does not measure platelet reactivity during cardiac surgery. *Anesthesiology* 91:362-368, 1999.

- 43 Blackshear P.L. et al, Physical properties of blood that influence the flow and the degradation of its constituents in artificial circuits, pp, 24, Digest of the 7th Int Conf. Med. Biol. Eng., 1967, Stockholm.
- 44 Baksaas ST, Videm V, Fosse E, Karlsen H, Pedersen T, Mollnes TE, Hagve TA, Svennevig JL In vitro evaluation of new surface coatings for extracorporeal circulation. Perfusion 1999 Jan;14(1):11-9
- 45 G. Matheis MD, G. Wimmer-Greinecker MD, T. Rinne, B.R. Winkelmann, M. Meisel, S. Beholz, M, Skupin, 'R.P. Baum, A. Moritz Improved Cerebral Protection during heparin-coated cardiopulmonary bypass Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, *Department of Nuclear Medicine, J. W. Goethe University, Frankfurt am Main, Germany
- 46 Williams GD, Bratton SL, Riley EC, Ramamoorthy C Coagulation tests during cardiopulmonary bypass correlate with blood loss in children undergoing cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1999 Aug;13(4):398-404
- 47 Christophe Baufreton, Heparin Coating ,Aprotinin and blood Activation During Cardiopulmonary Bypass AMSTERDAM:Jansen,1997,7-22
- 48 Christophe Baufreton, Heparin Coating ,Aprotinin and blood Activation During Cardiopulmonary Bypass AMSTERDAM:Jansen,1997,23-32
- 49 Christophe Baufreton, Heparin Coating ,Aprotinin and blood Activation During Cardiopulmonary Bypass AMSTERDAM:Jansen,1997,33-44
- 50 Christophe Baufreton, Heparin Coating ,Aprotinin and blood Activation During Cardiopulmonary Bypass AMSTERDAM:Jansen,1997,45-60

51 Katharina Emilia Bader biocompatibility in extracorporeal circulation– The Heparin coating method Bioline Coating july/ august 1998 jostra medizintechnik AG, Hirrlingen, Germany

52 M. Richter, P. Simon, G. Wimmer-Greinecker, M. Skupin, A-M. Lajous-Petter, A. Moritz Clear Results in Scanning Electron Microscopy: Heparin Goating of Arterial Filters Limits Cell Adhesion during Cardiopulmonary Bypass. A Randomized double blind Study – Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Johann Wolfgang Goethe University Frankfurt a.M., Germany

53 G. Fraedrich, A. Hoh, U. Scheidel, H. Mayer, J. Bohler, F. Beyersdorf, M, DA New Covalent Heparin Bonding Process of Extracorporeal Circuits improves the Hemocompatibility of Cardiopulmonary Bypass University Hospital, Freiburg, Germany

54 Alexander Wahba, Alois Philipp, Renate Behr, and Dietrich E. Birnbaum, Heparin-Coated Equipment Reduces the Risk of oxygenator failure The Society of Thoracic Surgeons 1998

55 M, Perthel, C. Rottig, P. Kleine, J. Laas Use of heparin-coated circuits for extracorporeal circulation- assessment of clinical markers for a reduced Postperfusion Syndrome

56 F. Lellouche, Automate PFA-100 TM et hémostase primaire : Application aux patients sous aspirine perspective, Laboratoire d'Hématologie, Centre hospitalier Laennec, Quimper 29000.

57 Sourav K. Kundu, Eric J. Heilmann, Reynaldo Sio, Carmen Garcia, and Roy A. Ostgaard, Characterization of an In Vitro Platelet Function Analyzer, PFA-100 TM Clin Appl Thrombosis & Hemostasis. 2(4):241-249, 1996

- 58 Eberhard F, Mammen, Rasheed S, Alshameeri and Philip C. Preliminary Data from a Field Trial of the PFA-100 System seminars in thrombosis and hemostasis. Vol 21, suppl 2, 1995 113-21,
- 59 Analyseur des fonctions plaquettaires PFA- 100 TM, DADE BEHRING Immeuble Odyssee 2,chemin des femmes 91886 Massy Cedex
- 60 Kratzer, MAA; Born, GVR: Simulation of Primary Hemostasis in Vitro, Haemostasis (1985) 5, 357-362.
- 61 Kratzer, MAA; Bellucci, S; Caen, JP: Detection of Abnormal Platelet Function with an in vitro Model of Primary Hemostasis. Haemostasis (1985) 15, 363-370.8.
- 62 Dade Réactifs PFA- 100 DADE BEHRING Immeuble Odyssee 2,chemin des femmes 91886 Massy Cedex
- 63 R. Sio, S. Kundu, C. Garcia, E. Heilmann, D. Christie Effect of blood collection systems on platelet function assessed by PFA-100 TM Dade International, Miami, FL, USA
- 64 Sourav K. Kundu, Eric J. Heilmann, Reynaldo Sio, Carmen Garcia, and Roy A. Ostgaard, Description of an In Vitro Platelet Function Analyzer – PFA-100 TM. Seminars in thrombosis and hemostasis. Vol 21, suppl 2, 1995 123-30,
- 65 Hellem AJ, Borchrevink CF. Ames SB. The role of red cells in haemostasis: the relation between haematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness. Br J Haematol 1961 ;7:42-50.
- 66 Livio M. Gotti E. Marchesi O, Remuzzi G, Mecca G, de Gaetano G. Uraemic bleeding : role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusion. Lancet 1982 ;11: 101 3 – 5.

67 M. Wilmer, R. Sio, H.-J. Kolde, J. de Haan. Characterization of Praeanalytical and Technical Variables when Using the PFA-100 TM Test System DADE Diagnostika GmbH, Munchen for the German PFA Evaluation Group

68 Ruggeri ZM Mechanism of shear-induced platelet adhesion and aggregation. *Thromb Haemost* 1993;70: 119 – 23.

69 Weiss HJ, Hawiger J. Ruggeri ZM. Turitto VT. Thiagarajan P, Hoffman T. Fibrinogen-independent platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium mediated by glycoprotein IIb – IIIa complex at high shear rate. *J Clin Invest* 1989;83:288-97.

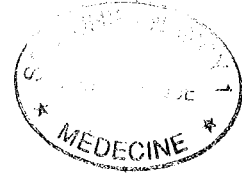
70 Hantgan RR. Hindricks G, Taylor RG. Sixma JJ, de Groot PG. Glycoprotein Ib, von Willebrand factor, and glycoprotein IIb IIIa are all involved in platelet adhesion to fibrin in flowing blood. *Blood* 1990;76:345 – 53.

71 Ikeda Y. Handa M. Kawano K, et al. The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *J Clin Invest* 1991 ;87:1234-40.

72 Le PFA 100 TM remplacera-t-il le temps de saignement sous la coordination de Philippe Nguyen *Hématologie* 2000 ; 6 : 93-102

73 M. Müller, K. Becker-Hagendorff, D. Westrup, E. Seifried, C.M. Kirchmaier PFA-100 TM system: A sensitive screening test for platelet-related hemostasis defect. Institute for Transfusion Medicine and Immune Hematology, Red Cross Frankfurt/M, Germany

74 Haas F, Gerritsen W, and Morias K Open heart surgery and the platelet function measured with PFA- 100, Fibrinolysis and proteolysis 1998, 12: suppl 1 page



75 J-M. Girardel, C. Foissac, I. Bassenne Exploration automatisée de la fonction plaquettaire ex vivo à l'aide du PFA 100 TM Résultat d'une étude multicentrique du Collège d'hématologie des hôpitaux.

76 Edgington TS, Mackman N, Brand K, et al. The structural biology of expression and function of tissue factor. Thromb Haemost 1991(66) : 67-79.

77 Mammen et al, PFA-100 TM System : A New Method for Assessment of Platelet Dysfunction Seminars in thrombosis and Hemostasis, Vol. 24, N° 2, 1998 : 195-202.

78 H.-J. Hertfelder, D. Weber, M. Bös, C.J. Preube, P. Hanfland In vitro primary hemostatic function in coronary artery bypass grafting

79 Système PFA-100 TM : une nouvelle méthode d'évaluation des troubles de la fonction plaquettaire P. Comp et al. - thrombosis and Haemostasis, supplement, 16 th Congress of the ISTH, Florence, June 1997

80 Francis JL Platelet dysfunction detected at high shear in patients with heart valve disease. Platelets 2000 May;11(3):133-6 Walt Disney Memorial Cancer Institute at Florida Hospital, Orlando 32804, USA.

81 Wahba A, Sander S, Birnbaum .Are in-vitro platelet function tests useful in predicting blood loss following open heart surgery? Thorac Cardiovasc Surg. 1998 Aug;46(4):228-31.

- **Autres tableaux.**

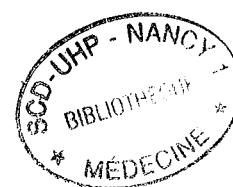


Tableau 1 : Hémodynamique en post opératoire.

	Jostra bioline	Jostra standard	
Hémodynamique à J0	Moyenne	Moyenne	p
PAS	119 ± 19	140 ± 12	0,006
PAD	65 ± 13	71 ± 9	0,2
PAM	85 ± 16	96 ± 6	0,07
PAPS	24 ± 7,4	23 ± 4,8	0,7
PAPD	14 ± 5,5	13 ± 4,8	0,6
PAPM	18 ± 5,7	18 ± 4,7	0,8
FC	84 ± 16	85 ± 11	0,9
PAPO	11 ± 5	9 ± 4	0,1
POD	7 ± 4	7 ± 3	0,7
DC	5,6 ± 1,9	5,1 ± 1	0,4
IC	3 ± 1,2	2 ± 0,5	0,2

Tableau 2 : Svo2 en post opératoire

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
SVO2 J0	71 ± 8	69 ± 9	0,5

Tableau 3 : Biologie en post opératoire.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
GBJ0	8349 ± 4444	9396 ± 3712	0,5
PLJ0	160769 ± 31927	143846 ± 32911	0,1
TCA J0	37 ± 4	41 ± 6	0,06
TQJ0	69 ± 12	68 ± 11	0,8
Fibrinogène	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,7	0,8
Créatinine	12 ± 2,4	10 ± 2,4	0,1
Acide lactique	162 ± 82	151 ± 110	0,7
CPK	365 ± 196	386 ± 16	0,7
CPK mb	41 ± 18	44 ± 16	0,6
SGOT	34 ± 12	46 ± 35	0,2

Tableau 4 : Paramètres ventilatoires en post opératoire.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
PaO2/FIO2	224 ± 100	240 ± 114	0,7
Extubation H+	8 ± 3	10 ± 5	0,3
PaO2/FIO2 post extubation	208 ± 90	209 ± 83	0,9

Tableau 5 : Biologie au 1^o jour

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
Hémoglobine	11 ± 1	12 ± 1	0,003
GB	10097 ± 2267	18707 ± 28577	0,350
Plaquettes	171800 ± 23655	148667 ± 38774	0,132
TCA	43 ± 7	43 ± 7	0,860
TQ	74 ± 12	72 ± 14	0,790
Fibrinogène	4 ± 1	4 ± 1	0,890
Créatinine	11 ± 3	11 ± 2	0,860
Acide lactique	107 ± 47	143 ± 83	0,240
CPK	677 ± 624	1018 ± 1155	0,410
CPKmb	40 ± 23	49 ± 34	0,520
SGOT	45 ± 21	60 ± 34	0,24

Tableau 6 : Hémodynamique à J1

Hémodynamique à J1	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
PAS	137 ± 29	133 ± 16	0,76
PAD	63 ± 10	64 ± 7	0,85
PAM	89 ± 17	88 ± 9	0,80
PAPS	28 ± 10	27 ± 7	0,77
PAPD	15 ± 6	15 ± 6	0,68
PAPM	21 ± 7	20 ± 5	0,84
FC	88 ± 15	83 ± 11	0,91
PAPO	11 ± 6	10 ± 2	0,17
POD	8 ± 4	9 ± 2	0,7
DC	6 ± 1,5	5 ± 1,8	0,44
IC	3 ± 0,8	3 ± 0,8	0,22

Tableau 7 : Hémodynamique au 2^o jour.

Hémodynamique à J2	Jostra bioline	Jostra standard
	Moyenne	Moyenne
PAS	137 ± 32	133 ± 17
PAD	62 ± 11	63 ± 7
PAM	89 ± 18	87 ± 9
PAPS	30 ± 18	25 ± 12
PAPD	14 ± 8	11 ± 5
PAPM	20 ± 12	17 ± 7
FC	89 ± 17	92 ± 17
PAPO	14 ± 3	8 ± 3
POD	9 ± 3	7 ± 1
DC	6 ± 1	5 ± 1
IC	3 ± 0,7	3 ± 0,9

Tableau 8 : Svo2 au 2^o jour.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
Svo2 J2	70 ± 3	73 ± 6	0,25

Tableau 9 : Biologie au 2^o jour de réanimation.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
Hb J2	10 ± 0,9	12 ± 1,2	0,02
GBJ2	10097 ± 2377	18706 ± 2984	0,3
Plaquettes	165909 ± 30680	148666 ± 40497	0,2
J2			
TCA	42 ± 7	42 ± 7	0,8
TQ	74 ± 12	72 ± 14	0,7
FgJ2	3 ± 0,8	3 ± 1,1	0,8
Ac	107 ± 49	143 ± 86	0,2
Lactique			
CPKmb	40 ± 24	49 ± 33	0,5
SGOT	44 ± 22	60 ± 35	0,2
Créatinine	11 ± 2,7	11 ± 2	0,8
CPKJ2	677 ± 654	1018 ± 1205	0,4

Tableau 10 : Biologie au 3^o jour de réanimation.

	Jostra bioline	Jostra standard	
	Moyenne	Moyenne	p
Hbj3	10 ± 1	11 ± 2	0,05
GBj3	8841 ± 1873	11980 ± 4314	0,1
Plaql3	1516666 ± 47268	142777 ± 44552	0,7
TCAJ3	37 ± 6	44 ± 7	0,1
TQJ3	82 ± 9	90 ± 3	0,1
FgJ3	5 ± 1	5 ± 1	0,8
Créatinine	11 ± 1,5	11 ± 2,4	0,5
Ac lactique	106 ± 20	116 ± 54	0,6
J3	468 ± 517	608 ± 673	
CPKJ3	55 ± 61	27 ± 16	0,6
CPKmb	33 ± 20	45 ± 29	0,2
SGOT J3			0,3

VU

NANCY, le **12 DÉCEMBRE 2000**

Le Président de Thèse

NANCY, le **15 DÉCEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **C. MEISTELMAN**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **21 DÉCEMBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Après un rappel concernant les circuits de CEC pré-héparinés et la genèse des troubles des fonctions plaquettaires au cours des circulations extra corporelles, nous présentons le PFA- 100® analyseur de petite taille des fonctions plaquettaires, à taux de cisaillement élevés (4000 à 5000 s⁻¹) du flux sanguin. Cette étude basée sur 26 patients a un double objectif : celui d'étudier dans un premier temps les avantages des circuits de CEC pré-héparinés par rapport aux circuits standards, et d'étudier le PFA- 100® dans le cadre des CEC. L'originalité de cette étude réside dans le fait que cet appareil "de paille" qui évalue la fonction plaquettaire a été très peu utilisé durant les CEC. Les principales limites de notre étude ont été : le faible effectif des patients, l'absence de standardisation des protocoles anesthésiques, des solutés de remplissage et des critères de transfusion ainsi que l'absence de modification du protocole d'héparinisation en fonction du type de circuit. Lors de l'interprétation des résultats du PFA- 100®, nous avons été confrontés à une grande dispersion des valeurs du temps d'occlusion en pré CEC. Les temps de recueil et de traitement ne sont pas connus dans la plupart des cas. Au décours de notre étude, nous ne trouvons aucune différence significative sur la survenue de troubles du rythme ainsi que sur le saignement post - opératoire extériorisé par les drains en fonction du type de circuit. A la différence de certaines études, notre analyse concernant l'utilisation du PFA- 100® en chirurgie cardiaque n'a trouvé aucune valeur prédictive de celui-ci sur le saignement post opératoire des 24 ° heures, ainsi que sur les pertes sanguines moyennes totales. Ceci indépendamment du type de cartouche, des valeurs de pré CEC ou de post CEC, et malgré des valeurs d'hématocrite et de plaquettes compatibles avec un bon fonctionnement de l'appareil.

TITRE EN ANGLAIS

PFA- 100 ® interest for patients in cardiac surgery with heparin coating during cardiapulmonary bypass.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2001

MOTS CLEFS : (1) PFA- 100 ® du laboratoire DADE – BEHRING, circuits de C.E.C pré-héparinés, chirurgie cardiaque, fonction plaquettaire in vivo.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cédex
