

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1991

THESE N° 177

**EFFETS D'UN ANTI-RECEPTEUR
DU PAF-ACETHER (BN 52021)
DANS LA CHIRURGIE CARDIAQUE
SOUS CIRCULATION EXTRACORPORELLE**

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 25 Octobre 1991

par

Paul MERCURY

né le 2 Janvier 1962 à BASTIA

EXAMINATEURS DE LA THESE

| | |
|-------------------------------|-----------------|
| Monsieur le Professeur GAY | - Président |
| Monsieur le Professeur FEISS | - Juge |
| Monsieur le Professeur LASKAR | - Juge |
| Monsieur le Professeur MENIER | - Juge |
| Madame le Docteur LATHELIZE | - Membre invite |

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
 - ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
 Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|---------------------------|--|
| ADENIS Jean-Paul | Ophtalmologie |
| ALAIN Luc | Chirurgie infantile |
| ARCHAMBEAUD Françoise | Médecine interne |
| ARNAUD Jean-Paul | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BARTHE Dominique | Histologie, Embryologie |
| BAUDET Jean | Clinique obstétricale et Gynécologie |
| BENSAID Julien | Clinique médicale cardiologique |
| BONNAUD François | Pneumo-Phtisiologie |
| BONNETBLANC Jean-Marie | Dermatologie |
| BORDESSOULE Dominique | Hématologie et Transfusion |
| BOULESTEIX Jean | Pédiatrie |
| BOUQUIER Jean-José | Clinique de Pédiatrie |
| BRETON Jean-Christian | Biochimie |
| CAIX Michel | Anatomie |
| CATANZANO Gilbert | Anatomie pathologique |
| CHASSAIN Albert | Physiologie |
| CHRISTIDES Constantin | Chirurgie thoracique et cardiaque |
| COLOMBEAU Pierre | Urologie |
| CUBERTAFOND Pierre | Clinique de chirurgie digestive |
| de LUMLEY WOODYEAR Lionel | Pédiatrie |
| DENIS François | Bactériologie - Virologie |
| DESCOTTES Bernard | Anatomie |
| DESPROGES-GOTTERON Robert | Clinique thérapeutique et rhumatologique |
| DUDOGNON Pierre | Rééducation fonctionnelle |
| DUMAS Michel | Neurologie |
| DUMAS Jean-Philippe | Urologie |
| DUMONT Daniel | Médecine du Travail |
| DUPUY Jean-Paul | Radiologie |
| FEISS Pierre | Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale |
| GAINANT Alain | Chirurgie digestive |
| GAROUX Roger | Pédopsychiatrie |
| GASTINNE Hervé | Réanimation médicale |
| GAY Roger | Réanimation médicale |

| | |
|----------------------------|---|
| GERMOUTY Jean | Pathologie médicale et respiratoire |
| GUERET Pascal | Cardiologie et Maladies vasculaires |
| HUGON Jacques | Histologie-Embryologie-Cytogénétique |
| LABADIE Michel | Biochimie |
| LABROUSSE Claude | Rééducation fonctionnelle |
| LASKAR Marc | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| LAUBIE Bernard | Endocrinologie et Maladies métaboliques |
| LEGER Jean-Marie | Psychiatrie d'Adultes |
| LEROUX-ROBERT Claude | Néphrologie |
| LIOZON Frédéric | Clinique Médicale A |
| LOUBET René | Anatomie pathologique |
| MALINVAUD Gilbert | Hématologie |
| MENIER Robert | Physiologie |
| MERLE Louis | Pharmacologie |
| MOREAU Jean-Jacques | Neurochirurgie |
| MOULIES Dominique | Chirurgie infantile |
| NICOT Georges | Pharmacologie |
| OLIVIER Jean-Pierre | Radiothérapie et Cancérologie |
| OUTREQUIN Gérard | Anatomie |
| PECOUT Claude | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| PESTRE-ALEXANDRE Madeleine | Parasitologie |
| PILLEGAND Bernard | Hépatologie-Gastrologie-Entérologie |
| PIVA Claude | Médecine légale |
| RAVON Robert | Neurochirurgie |
| RIGAUD Michel | Biochimie |
| ROUSSEAU Jacques | Radiologie |
| SAUVAGE Jean-Pierre | Oto-Rhino-Laryngologie |
| TABASTE Jean-Louis | Gynécologie - Obstétrique |
| TREVES Richard | Thérapeutique |
| VALLAT Jean-Michel | Neurologie |
| VANDROUX Jean-Claude | Biophysique |
| WEINBRECK Pierre | Maladies infectieuses |

RETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mes parents,

En témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A mon frère et à ma soeur,

En remerciement de leur soutien et de leur affection.

A mon grand-père,

Avec mon respect et mes remerciements pour sa gentillesse et son soutien moral.

A la mémoire de mes grands-parents et grands-oncles,

Qui ont su m'encourager lors de mes études.

A mes amis d'enfance, de lycée, de faculté et d'Internat.

A mes collègues de l'Internat de Limoges,

A mes amis de Strasbourg et de Toulouse.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur R. GAY

Président des Universités de Réanimation Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous avez accueilli avec chaleur au sein de votre équipe et vous nous avez fait aimer votre spécialité.

Au cours des stages effectués dans votre Service nous avons pu apprécier vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances.

Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement, votre disponibilité et votre sens critique. J'espère me montrer digne de votre enseignement.

Vous nous faites aujourd'hui le grand honneur de présider cette thèse, soyez-en remercié.

A notre Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur P. FEISS

Professeur des Universités d'Anesthésiologie et Réanimation

Chirurgicale

Anesthésiologiste des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail. Au cours des stages effectués dans votre Service, nous avons pu apprécier votre sens pédagogique, votre dynamisme et l'étendue de votre savoir.

Vous nous avez fait découvrir l'anesthésiologie et aimer cette spécialité.

Nous vous remercions pour l'enseignement que vous nous avez dispensé.

Veillez trouver en ce travail l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Jury,

Monsieur le Professeur M. LASKAR

Professeur des Universités de Chirurgie Thoracique et

Cardiovasculaire

Vous nous avez accueilli avec gentillesse dans votre Service où ce travail a été réalisé.

Vous nous avez permis de mener à bien cette étude dans les meilleurs conditions.

Nous avons pu apprécier votre compétence, votre disponibilité et l'étendue de vos connaissances.

Vous avez accepté de juger ce travail, soyez-en remercié.

Monsieur le Professeur R. MENIER,

Professeur des Universités de Physiologie

Biologiste des Hôpitaux

Lors de notre internat en anesthésie-réanimation nous avons pu apprécier l'aide apportée par votre Service dans le domaine du diagnostic et du traitement.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, soyez-en remercié.

Madame le Docteur M. LATHELIZE,

Anesthésiste-Réanimateur

Praticien Hospitalier

Vous nous avez aidé à la réalisation de cette étude et vous nous avez permis de la réaliser dans les meilleures conditions.

C'est auprès de vous que nous avons découvert l'anesthésie en chirurgie cardiaque.

Je vous remercie pour votre gentillesse, vos bons conseils et pour avoir accepté de juger ce travail.

A Madame le Docteur N. NATHAN,

Merci pour ton aide lors de cette étude.

Tes travaux ont inspiré ce travail.

Tes compétences en anesthésie-réanimation et ta disponibilité nous ont permis de mener à bien ce travail et d'assurer notre formation en anesthésiologie.

Je te prie de croire en l'expression de ma profonde sympathie et de mon amitié.

A Monsieur le Professeur H. GASTINNE,

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement, votre pédagogie, votre haute compétence et toute l'aide que vous avez pu nous apporter lors des stages effectués en réanimation.

Veillez croire en l'assurance de notre profonde reconnaissance et de notre respect.

A Monsieur le Docteur F. GOBEAUX,

Merci pour tous tes conseils, toute l'aide que tu as pu m'apporter lors de mes stages en Réanimation. J'ai pu apprécier la qualité de tes connaissances et ta haute compétence. Que ton savoir et ton approche du malade me servent d'exemple.

A Monsieur le Docteur J.C. VOULTOURY,

Merci pour ton enseignement et ton aide. J'admire tes connaissances et ton travail. J'espère me montrer digne de ton enseignement.

A tout le personnel de Réanimation Médicale, Infirmières, Kinésithérapeutes, Aides-Soignantes.

Je vous remercie pour votre bon accueil et votre aide. J'admire votre patience, votre dévouement et vos connaissances.

A tous les médecins du Service d'Anesthésiologie et du SAMU.

Je vous remercie de votre accueil, de la formation que vous m'avez apportée et de votre aide. Vous m'avez fait aimer ma spécialité. J'ai pu apprécier votre enseignement au cours des stages effectués dans les différentes spécialités chirurgicales et votre dévouement auprès des malades.

Merci à toutes les Infirmières et Aides-Soignantes du Services d'Anesthésie pour leur aide lors de ma formation.

PLAN

INTRODUCTION

1ère PARTIE : COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES ET IMMUNITAIRES DE LA CEC.

1 - Introduction

2 - Physiopathologie

3 - Troubles de l'hémostase

3.1 - Mécanismes en cause

3.2 - Altérations plaquettaires

3.2.1 - Thrombopénie

3.2.2 - Thrombopathie

3.2.2.1 - Clinique

3.2.2.2 - Etude *in vitro* altération de la phase sécrétoire

3.2.2.3 - Caractéristiques de la thrombopathie

3.2.2.4 - Prévention et traitement de la thrombopathie

3.3 - Fibrinolyse

3.4 - Troubles de la coagulation

3.5 - Rebond héparinique.

4 - CEC et leucocytes

4.1 - Altérations quantitatives

4.2 - Altérations qualitatives

4.3 - Conséquences cliniques

5 - Activation du complément

5.1 - Complément et l'inflammation

5.2 - Phénomènes observés

5.3 - Conséquences cliniques

2ème PARTIE : CEC ET PROTAMINE

1 - Historique

2 - Indications et limites de l'utilisation de la protamine

3 - Mécanisme d'action de la protamine

4 - Effets secondaires dus à la protamine

4.1 - Effets hémodynamiques

4.1.1 - Classification pathogénique

4.1.2 - Facteurs déterminants

4.1.3 - Vasoconstriction pulmonaire sévère (type III)

- Caractéristiques

- Expérimentation animale - physiopathologie

- Hypoxémie artérielle

- Mécanisme de la vasoconstriction pulmonaire sévère

- 4.2 - Effets hématologiques de la protamine
 - 4.2.1 - Thrombopénie
 - Physiopathologie
 - Mise en évidence du trouble de l'hémostase
 - Conséquences cliniques
 - 4.2.2 - Neutropénie
- 4.3 - Médiateurs en cause
 - 4.3.1 - Rôle de l'héparine
 - 4.3.2 - Rôle de l'histamine et de la sérotonine
 - 4.3.3 - Fractions activées du complément
 - Mise en évidence
 - Conséquences cliniques
 - 4.3.4 - Rôle du thromboxane A₂
 - 4.3.5 - Rôle de la prostacycline
 - 4.3.6 - Rôle de la carboxypeptidase N plasmatique

- 5 - Traitement des effets néfastes de la protamine
 - 5.1 - Prétraitement par la protamine
 - 5.2 - Traitement par l'héparine
 - 5.3 - Lenteur et lieu d'administration de la protamine
 - 5.4 - Limitation des doses de protamine

3ème PARTIE : PAF ET GINKOLIDES

- PAF

- 1 - Introduction
- 2 - Structure chimique - biochimie
- 3 - Métabolisme
 - 3.1 - Synthèse
 - 3.2 - Catabolisme
- 4 - Propriétés physiopathologiques
 - 4.1 - Historique
 - 4.2 - Mode d'action
- 5 - Activités physiopathologiques
 - 5.1 - Mise en évidence expérimentale des propriétés du Paf
 - 5.2 - Activités cardiopulmonaires
 - 5.2.1 - Vascularisation pulmonaire
 - 5.2.2 - Activité cardiaque
 - 5.2.2.1 - Etude expérimentale
 - 5.2.2.2 - Physiopathogénie
 - 5.3 - Rôle du Paf dans le choc
 - Paf et modifications cardiopulmonaires
 - Mise en évidence de la libération de Paf au cours du choc
 - Rôle du Paf sur les cellules de l'inflammation
- 6 - Conclusion

- GINKOLIDES

- 1 - Historique
- 2 - Propriétés pharmacologiques
- 3 - Etude analytique
- 4 - Etude clinique
- 5 - Conclusion

4ème PARTIE : EFFET DU BN 52021 AU COURS DE LA CEC

- 1 - Bases théoriques du protocole
 - 1.1 - Production de Paf durant la chirurgie coronaire
 - 1.2 - Production de Paf après administration de protamine
 - 1.3 - Rôle du poumon et des plaquettes
 - 1.4 - Expérimentation animale
 - 1.5 - Hypothèses thérapeutiques
- 2 - Buts de l'étude
- 3 - Matériel et méthodes
 - 3.1 - Sélection des patients
 - 3.2 - Protocole anesthésique
 - 3.3 - Monitoring
 - 3.4 - Médicaments injectés
 - 3.5 - Protocole de CEC
 - 3.6 - Paramètres étudiés
 - 3.6.1 - Etude clinique
 - 3.6.1.1 - Temps
 - 3.6.1.2 - Mesures hémodynamiques
 - 3.6.1.3 - Pertes sanguines
 - 3.6.1.4 - Remplissage vasculaire
 - 3.6.1.5 - Mesure du temps de saignement
 - 3.6.2 - Etude hématologique
 - 3.6.2.1 - Nature des prélèvements
 - 3.6.2.2 - Horaire, volume et site des prélèvements
 - 3.7 - Etude statistique
- 4 - Résultats
 - 4.1 - Données démographiques
 - 4.2 - Etude hémodynamique et hématologique
- 5 - Discussion
- 6 - Conclusion

REFERENCES**ANNEXE**

INTRODUCTION

La chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle s'accompagne de perturbations hématologiques et cliniques fréquentes et complexes qui peuvent aggraver le pronostic d'une telle procédure.

Ce type de chirurgie possède la réputation d'être très hémorragique. S'il s'agit là de la complication la plus spectaculaire, d'autres complications, tout aussi graves et plus fréquentes, doivent être prises en compte. Celles-ci sont regroupées sous le terme de "complications post pompe". Elles regroupent des complications hémodynamiques, ventilatoires, infectieuses qui constituent au maximum le "syndrome post perfusion".

L'activation de facteurs physiologiques, durant les procédures propres à ce type de chirurgie, entraîne des réactions inflammatoires qui vont toucher tous les organes.

Dans le but de prévenir ces complications, de nombreuses investigations ont été conduites afin de mettre en évidence le rôle du complément, des anaphylatoxines, des amines vasopressives, des médiateurs de l'inflammation ou eicosanoïdes. Parmi ces derniers, les dérivés de l'acide arachidonique (leucotriènes et thromboxane A_2) et le "platelet activating factor" (Paf) ont fait l'objet d'expérimentations animales. La similitude des effets observés au cours de la circulation extracorporelle (CEC) et de la mise en jeu de ces facteurs a fait suspecter leur rôle dans les processus physiopathologiques au cours de la CEC. La libération de Paf a été mise en évidence lors de la chirurgie cardiaque, notamment après administration de protamine utilisée afin de neutraliser l'héparine lors du sevrage de la CEC. Depuis de nombreuses années un composé aux propriétés anti-Paf a démontré son efficacité chez l'animal pour la prévention de complications cardio-pulmonaires diverses. L'étude des manifestations liées à la protamine fait ressortir la mise en jeu d'éléments figurés sanguins et de médiateurs de l'inflammation qui vont retentir principalement sur le poumon et le système cardiovasculaire.

Il a semblé alors intéressant d'envisager l'étude des effets d'un composé anti-Paf, le BN 52021 sur les complications hématologiques et cliniques observées au cours de la CEC.

Ce travail après des rappels concernant le Paf, les manifestations hématologiques et immunitaires au cours de la CEC, et le rôle joué par la protamine présente les résultats d'une étude en double aveugle sur 28 patients devant subir une intervention chirurgicale sous CEC. Les effets hématologiques et hémodynamiques du BN 52021 ont été plus particulièrement étudiés afin de dégager l'intérêt d'un tel traitement.

1ère PARTIE : COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES ET IMMUNITAIRES DE LA CEC.

1 - INTRODUCTION :

La chirurgie cardiaque avec CEC (circulation extracorporelle) s'accompagne de modifications hématologiques et immunitaires précoces qui expliquent en partie les complications hémodynamiques et ventilatoires qui alourdissent fortement la mortalité postopératoire (64,133).

Malgré les progrès technologiques et l'amélioration de la biocompatibilité des circuits, des modifications hématologiques importantes persistent.

En plus, d'une prévalence de trois p.cent d'hémorragies ces modifications hématologiques contribuent à la dysfonction cardiopulmonaire et à l'augmentation de la perméabilité de la microvascularisation (26,118). Doit-on considérer ces perturbations comme une fatalité sachant qu'elles sont responsables dans certains cas de complications sévères en postopératoire aggravant le pronostic vital et fonctionnel ? En effet des suites opératoires marquées par une hémodynamique instable et des troubles hématologiques peuvent déboucher sur une défaillance myocardique et une incidence accrue de surinfections (71).

Dans le but de prévenir les altérations de l'hémostase de nombreux travaux ont été entrepris pour expliquer les interactions du sang et des surfaces synthétiques (87,118,132,133).

2 - PHYSIOPATHOLOGIE

Le contact du sang avec la surface étrangère du circuit de CEC nécessite une anticoagulation adéquate pour prévenir la formation de caillots dans le circuit

aussi bien que pour réduire la consommation des facteurs de coagulation et la destruction des éléments figurés (56,126).

Lorsque le sang entre en contact avec des surfaces étrangères, comme au cours des hémodialyses et des CEC, des modifications de concentration en certains constituants, surtout des protéines mais aussi des éléments figurés surviennent. Ceci peut toucher les immunoglobulines, les protéines de l'inflammation, les facteurs physiologiques de la coagulation ou de la fibrinolyse (75,87).

L'activation des plaquettes et leur adhérence aux surfaces étrangères polymérisées a été démontrée dans les circuits de CEC malgré une anticoagulation efficace (132,133).

On apprécie la biocompatibilité des matériaux utilisés par la mesure de l'activité du complément et de la déplétion plaquettaire par heure (132).

L'élévation de l'hémoglobine libre témoigne d'une hémolyse. La pompe péristaltique et la pompe de succion jouent là un rôle majeur. L'amélioration de ce type de matériel vise à réduire le traumatisme mécanique qu'il entraîne sur les éléments figurés du sang (88).

3 - TROUBLES DE L'HEMOSTASE

La CEC induit en elle même de nombreuses perturbations de l'hémostase que l'on considère généralement comme normales pour chaque patient subissant ce type de procédure. Cependant bien que le procédé soit assez sûr, il existe des cas où les patients subissent des hémorragies sévères mettant en jeu le pronostic vital en per ou en postopératoire (74).

3.1 - MECANISMES EN CAUSE

La réalisation d'un bilan d'hémostase à la fin d'une CEC demande parfois un temps très long, de nombreux patient doivent retourner au bloc opératoire pour le contrôle d'hémorragies sévères (31).

Une large variétés de perturbations ont été rendues responsables de ces hémorragies :

- thrombopénie - thrombopathie
- fibrinolyse pathologique
- diminution de facteurs de la coagulation et coagulation intravasculaire disséminée
- rebond héparinique

3.2 - ALTERATIONS PLAQUETTAIRES

La CEC est associée à une double altération de la fonction plaquettaire, à la fois qualitative et quantitative.

3.2.1 - Thrombopénie

Une diminution du taux de plaquettes circulantes est uniformément observée au cours de ce type de chirurgie. Elle est en partie expliquée par l'hémodilution mais d'autres facteurs peuvent être aussi impliqués :

- contact du sang avec des surfaces non biologiques (adhésion)
- hypothermie
- traumatisme mécanique
- interface gaz sang
- altérations rheologiques.

Des phénomènes d'agrégation et d'adhésion plaquettaire aux surfaces synthétiques sont observés.

Les plaquettes adhèrent aux surfaces synthétiques grâce aux protéines préalablement absorbées (en général il s'agit de fibrinogène) (67,132).

En hypothermie et hémodilution, on observe une diminution significative du taux de plaquettes (87).

Au début de la CEC le nombre de plaquettes diminue de 43 p.cent alors que l'hématocrite diminue en moyenne de 36 p.cent. Pendant toute la durée de la CEC les plaquettes restent basses. 34 heures après la CEC, l'hématocrite remonte significativement alors que les plaquettes restent basses, le volume plaquettaire moyen reste inchangé (87).

On estime que la perte ou la consommation de plaquettes atteint entre sept et 25 p.cent du total de la masse plaquettaire circulante (91). Alors que beaucoup de ces plaquettes retournent à la circulation, des altérations qualitatives de la fonction plaquettaire persistent. On observe un changement de forme, la formation d'agrégats, la synthèse de thromboxane A_2 sans relargage et la libération de granules alpha denses et lysozomiaux (32,133).

Ce degré d'activation plaquettaire peut contribuer par consommation à une tendance au saignement et paradoxalement à des thromboses. La durée de CEC n'a pas d'influence sur le nombre de plaquettes leur fonction, leur volume (87).

Des efforts pour préserver le taux de plaquettes ont été faits, administration d'aspirine, de persantine, de prostaglandines E_1 , de prostacycline et d'albumine (109). Les oxygénateurs à membrane permettent d'épargner les plaquettes surtout si les membranes sont recouvertes de sulfinpyrazone, d'iloprost et de dipyridamole (19,67).

3.2.2 - Thrombopathie

3.2.2.1 - Clinique

Si les plaquettes diminuent significativement au cours de la CEC le temps de saignement augmente beaucoup (91). Il existe une disparité entre la diminution de plaquettes et l'augmentation nette du temps de saignement. La consommation et la perte de plaquettes ne peuvent expliquer la prolongation du temps de saignement. Ceci suggère une atteinte qualitative en plus d'un défaut quantitatif.

Mezzano et coll. (91) observent une augmentation du temps de saignement de 3,65 à 7,7 min. en moyenne une heure après la chirurgie. La diminution du nombre de plaquettes ne peut expliquer à elle seule cette augmentation du temps de saignement.

3.2.2.2 - Etude *in vitro* - Altération de la phase sécrétoire

Les études *in vitro* révèlent :

- une altération de l'agrégation plaquettaire et une sécrétion de sérotonine induite par différents agonistes (80).

En utilisant un plasma riche en plaquettes, Mammen et coll. (87) démontrent au cours des CEC une diminution de l'agrégabilité induite par l'ADP et le collagène mais pas par la ristocétine.

En analysant les courbes d'agrégation plaquettaire on observe un défaut dans la courbe primaire d'agrégation qui correspond au processus de sécrétion plaquettaire. On observe également une libération de thromboxane B₂, de Bêta

thromboglobuline et de facteur 4 (F4) plaquettaire plasmatique. Le défaut d'agrégation affecte souvent la deuxième phase dite sécrétoire (91).

3.2.2.3 - Caractéristiques de la thrombopathie

Ces perturbations plaquettaires fonctionnelles sont transitoires. L'agrégation et la sécrétion plaquettaire induites par les agonistes retrouvent leur niveau normal entre la dix huitième et la vingt deuxième heure postopératoire (91).

Le traumatisme des éléments figurés du sang révélé par l'augmentation de l'hémoglobine libre plasmatique peut aussi affecter les plaquettes et expliquer les altérations qualitatives (88,91).

Aucune corrélation n'est trouvée entre la concentration des produits de dégradation de la fibrine et le défaut fonctionnel des plaquettes (87).

L'héparine inhibe l'agrégation plaquettaire in vitro d'un plasma riche en plaquettes (57,87). En réponse à l'héparine le F4 plaquettaire augmente mais la Bêta thromboglobuline reste inchangée laissant supposer que le contact des plaquettes avec les surfaces étrangères conduit à une activation de celles-ci (91).

3.2.2.4 - Prévention et traitement de la thrombopathie

L'utilisation de prostacycline a un effet bénéfique sur la consommation et la fonction des plaquettes, mais induit un effet néfaste au plan hémodynamique (39).

La transfusion de plaquettes n'empêche pas la thrombopénie. Elle ne devient justifiée que si le nombre de plaquettes devient inférieur à $58000/\text{mm}^3$ (128). La cause la plus remarquable d'hémorragie postopératoire de CEC est la thrombopénie et la dysfonction plaquettaire. Ces deux facteurs sont responsables de la majorité des hémorragies graves post CEC.

3.3 - FIBRINOLYSE

La fibrinolyse est un autre risque après CEC, elle résulte de l'activation du plasminogène par la surface du circuit de l'oxygénateur aussi bien que par une libération de substance thromboplastique soit par l'aspiration du réservoir de cardiectomie ou un mauvais ajustement de la tête de pompe. Cette complication est rarement à l'origine d'importantes pertes de sang.

Tanaka et coll. (126) démontrent au début de la CEC une activation passagère de la fibrinolyse d'origine intrinsèque. Au cours de la CEC, l'augmentation de la fibrinolyse est d'origine extrinsèque. L'activation du plasminogène permet la dissolution des microthrombi formés dans le circuit de CEC (126).

A la fin de la CEC, le fibrinogène descend à 39 % de la valeur de référence. On observe une élévation des PDF sans que l'on sache s'ils proviennent de la dégradation du fibrinogène par le plasminogène ou de petits dépôts de fibrine. Mezzano et coll. (91) ne trouve aucune corrélation entre la concentration des PDF et le défaut fonctionnel des plaquettes.

3.4 - TROUBLES DE LA COAGULATION

Au cours de la CEC on observe une diminution de tous les facteurs de la coagulation. Cette diminution est en partie due à l'hémodilution ainsi qu'à la survenue d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou un état de fibrinolyse (87,112,128).

La CIVD est rare au cours de la CEC (20 cas pour 1000 patients) pourtant de nombreux facteurs déclenchants peuvent être retrouvés au cours de ce type de procédure : traumatisme chirurgical et libération de thromboplastine tissulaire, traumatisme endothelial direct, état de choc, acidose, modifications de la

viscosité sanguine, hémolyse, lésions hépatiques, et le contact du sang avec des surfaces étrangères.

La consommation des facteurs de la coagulation ne dépasse pas le seuil de 70 p.cent en général.

Mammen et coll. (87) observent une chute de tous les facteurs avec une chute prononcée du facteur V que l'on arrive mal à expliquer. Le fibrinogène, la prothrombine, l'antithrombine III diminuent également. Tous ces facteurs peuvent chuter à nouveau alors que l'intervention est finie. Cette coagulopathie de consommation reste en général dans des limites acceptables et est bien tolérée par les patients qui n'ont pas d'importants troubles de l'hémostase.

Jones et coll. (69) mettent en évidence une augmentation de la libération des déterminants antigéniques de la protéine Willebrand (VII R : Ag), après chirurgie cardiaque ce qui suggère la survenue de lésions endothéliales. La fraction coagulante du facteur VIII varie de façon parallèle à la coagulopathie de consommation. Ainsi au cours de la CEC aucun facteur ne descend habituellement en dessous du seuil de 30 p.cent. Ces facteurs de coagulation retrouvent en général un taux normal dans les 12 heures qui suivent la fin d'une CEC.

3.5 - REBOND HEPARINIQUE

La méthode consistant à neutraliser dose pour dose l'héparine par la protamine induit après 30 minutes environ un rebond qui se manifeste très souvent par la reprise de l'hémorragie sans participation du système fibrinolytique (5).

Les effets de l'héparine sont en général monitorés au cours de l'intervention par la mesure automatisée du temps de coagulation activé. Le taux optimal d'héparinisation est obtenu pour un temps de coagulation activé de 400 à 480 secondes. En deçà de ce taux des phénomènes de thrombose peuvent survenir, au delà, des hémorragies peuvent être constatées (31). Après neutralisation de l'héparine par la protamine selon des protocoles variables (dose pour dose, doses filées jusqu'à

obtention d'un temps de coagulation activé normal) on peut observer souvent une résurgence de l'activité coagulante de l'héparine en pratiquant les test de laboratoire couramment utilisés pour la surveillance du traitement héparinique.

Les hypothèses invoquées pour expliquer le rebond héparinique sont une libération d'héparine par les hématies traumatisées, une resurgence d'héparine après élimination plasmatique des antagonistes qui masquaient son effet, la redistribution de l'héparine de l'espace extra-vasculaire ou endothélial vers la circulation, l'existence d'une protaminase qui entraîne la libération d'héparine dans le plasma par dissolution des complexes héparine-protamine.

Kuitunen et coll. (78) démontrent deux heures après neutralisation de l'héparine par du sulfate ou du chlorhydrate de protamine (rapport protamine/héparine = 70 p.cent) un faible rebond héparinique de courte durée. Ce rebond se traduit par un allongement du temps de coagulation. L'augmentation des pertes sanguines n'est cependant pas significative.

4 - CEC ET LEUCOCYTES

4.1 - ALTERATIONS QUANTITATIVES

L'utilisation d'un oxygénateur à bulle provoque des altérations quantitatives des globules blancs, une chute du taux de polymorphonucléaires au début de la CEC (105,133) et un doublement du taux de globules blancs dès la fin de la CEC (133). Cette hyperleucocytose concerne essentiellement les polymorphonucléaires qui sont libérés en grande quantité par la moelle osseuse (108). Ce phénomène est inhibé par l'hypothermie et réapparaît lorsque la température corporelle atteint 36°C. On observe aussi une séquestration pulmonaire des lymphocytes et des polymorphonucléaires au début de la CEC dans les capillaires et les veinules pulmonaires (26,64,108). En fin de CEC seuls les polymorphonucléaires sont séquestrés dans le poumon. Le nombre d'éosinophiles de

monocytes et de lymphocytes ne varient pas au cours de la CEC (108). La diminution des populations lymphocytaires CD₃ CD₄ CD₈ et du taux de lymphocyte total ne dépend pas uniquement des transfusions sanguines réalisées en peropératoire (33).

4.2 - ALTERATIONS QUALITATIVES

- Après CEC, les patients ont une dépression de la fonction immunitaire humorale et cellulaire. La transfusion homologue entraîne une activation des lymphocytes T mais il semble bien que ce soit le circuit de CEC qui induise des modifications des différentes populations lymphocytaires (33).

- Dans le circuit de CEC, les leucocytes expriment une activité procoagulante qui contribue aux thromboses induites par les surfaces étrangères et aux hémorragies excessives (CIVD). Cette activité coagulante survient exclusivement à travers la voie extrinsèque nécessitant la présence de facteur VII (118).

- Dans les circuits à bulles les leucocytes révèlent une sensibilité accrue aux agonistes solubles alors qu'ils en libèrent eux-mêmes. Dans les circuits à membrane les leucocytes ont une sensibilité accrue aux agonistes solubles. Ces leucocytes activés ont tendance à être retenus dans la microcirculation et à réagir avec des activateurs communs comme les leucotriènes, le fragment C_{5a} et les endotoxines (118).

- L'adhésivité des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium vasculaire augmente après CEC (observations réalisées sur des biopsies pulmonaires) (64).

- L'aspiration de cardiectomie et le circuit de CEC provoquent la libération, par les leucocytes, de granules denses qui contribuent à la dysfonction cardiopulmonaire. Des circuits de CEC simulés ont permis de mettre en évidence la libération de lactoferrine, d'élastase (133), de kallikreine, et la formation de radicaux libres (118).

4.3 - CONSEQUENCES CLINIQUES

Ces perturbations quantitatives et qualitatives des leucocytes peuvent déterminer sur des complications cardiaques et respiratoires après CEC :

- Libération de radicaux libres responsables de lésions endothéliales et de troubles de la perméabilité capillaire, débouchant et d'un SDRA. (10,54,55,110,115),
- Immunodépression qui explique la prédisposition aux surinfections.
- Ischémie myocardique : Les leucocytes participent en effet aux propriétés rhéologiques du sang, aux lésions endothéliales par leurs propriétés d'adhésion, d'agression, par la libération de composés oxygénés (radicaux libres) et d'enzymes proteolytiques. Le risque d'infarctus aigu du myocarde en post opératoire est quatre fois plus important chez des personnes dont le taux de globules blancs est supérieur à $9000/\text{mm}^3$ par rapport aux personnes dont le taux est inférieur à $6000/\text{mm}^3$ (37,76).

L'accumulation de neutrophiles dans le myocarde ischemique augmente la sévérité de l'atteinte et de la dysfonction cardiaque post ichémique. C'est la formation de métabolites de l'acide arachidonique par la voie de la lipooxygénase à partir des neutrophiles qui explique ces lésions. D'autres médiateurs et d'autres cellules seraient cependant impliquées (97).

Chez le lapin, l'utilisation d'un anticorps monoclonal bloquant l'adhésivité des neutrophiles protège l'animal de la mort dans un tableau de défaillance mutiviscérale (131). Ceci démontre que l'activation des neutrophiles joue un rôle dans la survenue de lésions mutiviscérales lors d'un choc.

L'administration d'un composé qui inhiberait l'activation des neutrophiles et la libération de métabolites de l'acide arachidonique au cours du syndrome de reperfusion permettrait peut être de diminuer la mortalité postopératoire.

5 - ACTIVATION DU COMPLEMENT

5.1 - COMPLEMENT ET INFLAMMATION

Le complément est un ensemble complexe de protéases qui représente l'élément essentiel du système de défense contre les agents infectieux avec les anticorps. Ce système d'enzymes complète de façon non spécifique les effets immunologiques des anticorps par opsonisation, lyse des globules rouges et des bactéries.

De nombreux peptides de petit poids moléculaire sont libérés lors de la mise en jeu de la cascade du complément. Ces peptides ont de puissants effets sur les cellules de l'inflammation (3,111).

Le clivage de C_3 est l'élément clé du système complémentaire. L'activation en cascade des différents composés du complément entraîne le recrutement et l'activation de nombreux effecteurs cellulaires en provoquant la production d'histamine par les mastocytes et en stimulant le chimiotactisme et la phagocytose par les polynucléaires.

5.2 - PHENOMENES OBSERVES

L'induction de l'anesthésie lors de chirurgie cardiaque s'accompagne d'une activation du complément qui se traduit par une baisse du CH_{50} (méthode de dosage quantitatif par hémolyse) des facteurs B, C_4 et C_3 . Ces résultats confirment l'activation du complément par voie alterne et classique au moment de l'anesthésie (28).

La CEC s'accompagne d'une activation du complément par la voie alterne (2,23,24,26,68,103).

Le taux de C_{3a} augmente vite au début de la CEC, continue à augmenter et reste élevé en période postopératoire immédiate (74). A la fin de la procédure le

taux de C_{3a} est cinq fois plus élevé qu'avant le début de la CEC (26,74). Le taux de C_{4a} augmente parallèlement et ne devient significativement élevé qu'après l'arrêt de la CEC (23), probablement après l'administration de la protamine (64).

Le taux de C_{5a} ne varie pas ou augmente de façon non significative au cours de la CEC (26,64). Ce taux chute à la fin de la CEC.

Chenoweth et coll. (26) suggèrent que le C_{5a} possède une affinité élevée pour les neutrophiles humains, ce qui explique qu'il ne soit pas détecté dans le plasma. Les neutrophiles prélevés dans le sang après activation du complément ont moins de récepteurs au C_{5a} que les neutrophiles normaux (64).

La détection de C_{5a} est difficile car sa durée de vie est très courte.

Fosse et coll. (45) démontrent la libération dans le plasma de sujets normaux, au cours de la CEC, de complexes terminaux du complément ou médiateur lytique et de C_{3a} .

L'hypothermie, l'hémodilution et l'héparine diminuent l'activation du complément *in vitro*. L'héparine est un inhibiteur de l'activation du complément à différents niveaux de la cascade du complément (94).

Les patients subissant une chirurgie cardiaque sont exposés à d'autres facteurs capables d'activer le complément, le traumatisme chirurgical (64), les transfusions sanguines multiples, l'apport de plasma frais (116).

5.3 - CONSEQUENCES CLINIQUES

La similitude des effets liés aux anaphylatoxines du complément et à la CEC suggère que ces médiateurs de l'inflammation peuvent participer à la pathogénèse de certains syndromes.

Le C_{3a} et le C_{5a} agissent comme des agents spasmogènes, ils stimulent la libération d'histamine par les mastocytes, contractent le muscle lisse et augmentent la perméabilité vasculaire (113).

Le C_{5a} peut se lier avec les neutrophiles directement et de façon hautement spécifique pour activer le chimiotactisme, la libération d'enzymes lysozymiaux, la formation d'ions superoxydes, l'autoagrégation et l'augmentation d'adhésivité des leucocytes. Ces deux dernières propriétés peuvent être responsables de la neutropénie et de la stase leucocytaire intravasculaire pulmonaire observée au cours de la CEC (26,51).

L'accumulation pulmonaire de leucocytes peut être responsable de l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte. L'augmentation de C_{3a} et de C_{5a} augmente le risque d'insuffisance respiratoire et de réaction d'hypersensibilité associées à la CEC (64). La première phase d'activation du complément est accompagnée d'une augmentation du H_2O_2 plasmatique (23,115). Le C_{3a} des patients qui nécessitent une ventilation mécanique pendant plus de vingt quatre heures est plus élevé que chez les patients sans complication respiratoire (26).

Les fractions C_{3a} et C_{5a} du complément produites pendant la circulation extracorporelle, peuvent contribuer à la pathogénie du "syndrome post pompe" (74). Le complément est un facteur pathogénique :

- 1 - de la cardiodépression,
- 2 - la fuite capillaire pulmonaire débouchant sur un oedème pulmonaire lésionnel,
- 3 - d'une défaillance multiviscérale et d'une hémolyse qui est parfois observée après CEC.

En plus des lésions pulmonaires provoquées par le complément systémique et l'activation des neutrophiles, on peut observer une immunodépression qui prédispose les patients aux surinfections (26).

De fortes doses de stéroïdes (methylprednisolone) peuvent diminuer l'activation du complément. En contrepartie le taux d'endotoxines circulantes que l'on retrouve toujours dans le liquide de priming et le sang du circuit de CEC augmente, laissant craindre la survenue d'une bactériémie ou d'une lyse accrue des bactéries (2).

2ème PARTIE : CEC ET PROTAMINE

1 - HISTORIQUE

La protamine est une protéine polycationique découverte au dix neuvième siècle. Ce composé bien connu sous sa forme liée à l'insuline a une toxicité démontrée chez le chien anesthésié dès 1900. Une dose de 15 à 18 mg/kg tue l'animal. L'injection d'une dose moindre provoque une chute rapide de la tension artérielle avec un retour à la normale en 30 minutes. On observe également une leucopénie et un retard de coagulation sanguine (68).

C'est en 1937 que sont découvertes les propriétés d'antidote de l'héparine de la protamine. En 1942, Shelley, Hodgkins et Visscher (68) démontrent que de fortes doses de protamine provoquent la mort de rats et de cobayes dans un tableau typique de réaction anaphylactoïde. L'héparine injectée 20 minutes avant la protamine n'a pas d'effet aggravant chez le chien et s'accompagne de la disparition des plaquettes sanguines. L'effet le plus marqué de la protamine sur les constituants du sang est une chute des globules blancs et du taux de plaquettes. L'effet sur les plaquettes est précoce et persiste bien après les effets hémodynamiques (61).

Jacques (68) émet l'hypothèse que l'agglutination des plaquettes est le phénomène principal après administration de protamine et que la leucopénie est un phénomène secondaire. Il émet l'hypothèse que la chute de TA peut être due à un effet direct sur le muscle lisse, via la libération d'histamine ou d'agents assimilés, et un chémoréflexe. Cet auteur suggère que l'action de la protamine sur les plaquettes joue un rôle important dans l'effet hypotenseur de cette substance. Il conclut en faisant observer que, bien que proche d'un choc anaphylactique, la réaction due à la protamine ne semble pas être en rapport avec une réaction allergique classique avec production d'anticorps (68).

2 - INDICATIONS ET LIMITES DE L'UTILISATION DE LA PROTAMINE

A la fin d'une intervention cardiaque avec circulation extracorporelle l'administration de sulfate de protamine permet de neutraliser l'héparine circulante utilisée pour éviter les phénomènes de thrombose dans le circuit.

L'héparine est considérée comme l'anticoagulant de choix au cours de ce type de procédure et systématiquement utilisée bien que de nouveaux composés soient à l'étude pour la remplacer en utilisation clinique (122).

La protamine est la seule drogue utilisée pour neutraliser l'héparine en clinique. Malheureusement un certain nombre de réactions adverses ont été associées à son utilisation y compris des réactions allergiques chez des patients exposés au produit auparavant. Des réponses anaphylactoïdes ont été observées chez des patients n'ayant pas eu de contact antérieur avec le produit, en cas d'allergie connue au poisson (17,60,62). L'incidence de ces accidents est faible mais vu le nombre croissant de CEC, il existe un risque potentiel accru pour les patients.

Les facteurs prédisposant sont représentés par une allergie au poisson (la protamine est extraite du saumon), les antécédents de vasectomie (un cas décrit), les antécédents d'allergie à l'insuline associée à la protamine.

L'administration dans l'oreillette gauche ne confère pas une protection absolue contre une vasoconstriction pulmonaire associée à la protamine (89). Il faut, par ailleurs, administrer de façon prudente la protamine aux patients présentant une fonction ventriculaire gauche altérée comme le démontre l'étude de Michaels (92). En effet, aucune modification statistiquement significative n'est observée en ce qui concerne la PAS, les résistances vasculaires quand la protamine est administrée à des patients avec une bonne fonction ventriculaire gauche, après CEC.

3 - MECANISME D'ACTION DE LA PROTAMINE

Le mécanisme de neutralisation de l'activité anticoagulante de l'héparine repose sur la combinaison d'un polycation : la protamine, avec un polyanion; l'héparine, pour former un complexe inactif, avec dissociation du complexe héparine-antithrombine III. Le complexe héparine protamine obéit à la loi d'action de masse.

(Héparine + AT III) + protamine \longrightarrow complexe (héparine-protamine) + AT III.

La protamine en excès entraîne un déplacement de la réaction vers la droite et la formation de complexes héparine protamine en excès (34,63). Ce sont ces complexes héparine protamine qui initialisent les phénomènes cellulaires. De trop fortes doses de protamine entraînent la formation de volumineux complexes héparine-protamine qui agissent sur les macrophages. La susceptibilité individuelle des macrophages pulmonaires chez l'homme peut expliquer les phénomènes d'idiosyncrasie. L'administration lente de protamine limite le nombre et le taux de formation de larges complexes héparine-protamine (63).

4 - EFFETS SECONDAIRES DUS A LA PROTAMINE

4.1 - EFFETS HEMODYNAMIQUES

Les plus importantes perturbations hémodynamiques provoquées par la protamine comprennent (22,60,61,92,102), l'hypotension artérielle systémique par vasodilatation périphérique, hypertension artérielle pulmonaire par vasoconstriction artérielle pulmonaire, la chute du débit cardiaque et la bradycardie.

Si l'injection de protamine est un évènement bénin chez bon nombre de patients, elle a été incriminée comme la cause de vasoconstriction pulmonaire sévère

chez certains patients débouchant sur des accidents hémodynamiques graves mettant parfois en jeu le pronostic vital (85,123).

Ces évènements semblent être idiosyncrasiques si l'on considère que les pressions artérielles pulmonaires ne varient pas constamment après l'injection de protamine. Par contre la vasoconstriction pulmonaire due à la protamine est un phénomène reproductible chez le chien et le porc. Les études animales révèlent par ailleurs une leucopénie transitoire, une thrombocytopénie et des pétéchies pulmonaires (73).

Bien avant que ne soient rapportés des cas de vasoconstriction pulmonaire après administration de protamine aux patients subissant une CEC, les études animales avaient montré une altération prédominante de l'hémodynamique pulmonaire. Les chiens, les porcs, les moutons répondent de façon prédictive à la protamine avec augmentation des pressions et des résistances vasculaires pulmonaires mais pas l'homme et le rat (29,73,95).

4.1.1 - Classification pathogénique des réactions à la protamine.

Horror (63) a établi une classification des réactions à la protamine.

Trois types majeurs de réaction ont été décrits, désignées réactions de type I, II ou III.

Type I : On rencontre ce type de réaction après l'administration rapide de protamine. Celle-ci entraîne la chute de la pression artérielle systémique et de la pression artérielle pulmonaire sans doute après libération de médiateurs par les mastocytes. Le débit cardiaque ne chute pas si la précharge se maintient à un niveau suffisant. Ce type de réaction est plus prévisible que les réactions idiosyncrasiques et survient avec des doses de protamine administrée en une seule fois sur une période inférieure à trois minutes.

Type II A : Ce type de réaction idiosyncrasique entraîne une chute de la pression artérielle systémique (PAS), de la pression artérielle pulmonaire (PAP) ainsi que des pressions de remplissage du coeur droit et gauche, un bronchospasme et un oedème pulmonaire. Un anasarque peut survenir. Ce type de réaction est associée à la libération d'histamine IgE dépendante. Les médiateurs de la réponse anaphylactique, l'histamine, les leucotriènes apparaissent comme les déterminants principaux des perturbations cliniques observées. Divers stimuli déterminent la formation d'immunoglobulines de type IgE (allergie au poisson, vasectomie, injection d'insuline contenant de la protamine et antécédents de neutralisation de l'héparine).

Curieusement les anticorps anti-protamine sont beaucoup plus fréquents que les réponses néfastes cliniquement détectables. Il existe peu de cas de réactions allergiques à la protamine. La littérature contient seulement un cas d'allergie à la protamine après vasectomie. L'anaphylaxie après injection de protamine est réelle mais néanmoins très rare (62).

Type II B : Réaction anaphylactoïde non immunologique.

Type III : Il regroupe des cas de vasoconstriction pulmonaire catastrophique. L'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire et de la pression artérielle pulmonaire provoque une dilatation et une défaillance ventriculaire droite. La pression de remplissage du coeur gauche décroît ainsi que la pression artérielle. La réponse de type III nécessite la présence d'héparine circulante. Le taux de thromboxane augmente fortement. Cette réaction comme le type II est idiosyncrasique.

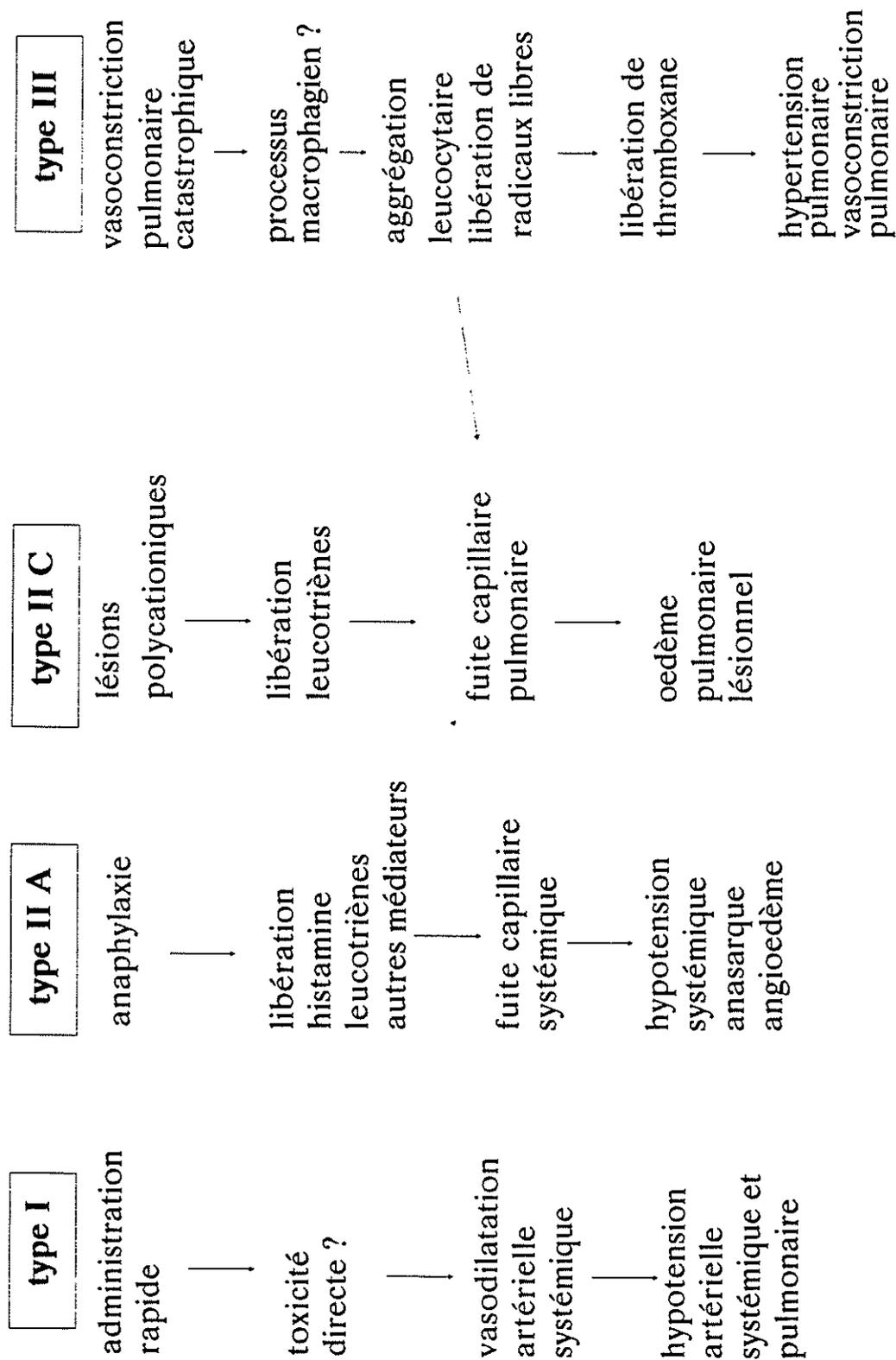


tableau 1: Classification des réactions à la Protamine

D'après Jan C. Horrow in J Cardiothor Anesth, 1990, 4:539-541

4.1.2 - Facteurs déterminants

La présence d'héparine circulante est nécessaire à la survenue des effets secondaires hémodynamiques (60). Cependant Lock et Hessel (83) ainsi que Utley et coll. (129) rapportent l'effet curatif de l'administration d'héparine au cours de la survenue d'hypertension artérielle pulmonaire sévère secondaire à la formation de complexes héparine-protamine après CEC.

L'administration de fortes doses de protamine peut induire des modifications hématologiques par effet toxique direct (63,68).

Pour Horrow (63) la dose administrée est un facteur déterminant dans la survenue d'une réaction de type I. La survenue de réaction de type IIA et III semble par contre indépendante de la dose puisque des réactions sévères ont été observées dès l'administration de très faibles doses tests chez des patients diabétiques (ayant reçu de l'insuline protamine) ou ayant présenté des réactions anaphylactiques antérieures. La vitesse d'administration serait un facteur déterminant de la survenue d'une hypotension artérielle (85).

Pour Masone (89) et Casthely et coll. (22) l'administration par voie veineuse centrale (oreillette droite, veine cave supérieure) s'accompagnerait d'une plus grande incidence de modifications hémodynamiques. Cette notion n'est pas reconnue par tous (77).

C'est ainsi que la protamine administrée par voie veineuse centrale provoque une chute immédiate et significative de la pression artérielle moyenne avec augmentation de l'index cardiaque suivie cinq minutes plus tard d'un retour à la normale. Les résistances vasculaires systémiques diminuent significativement. Lorsque la protamine est injectée par voie veineuse périphérique on n'observe pas ces modifications hémodynamiques (92,104).

Casthely et coll. (22) effectuaient également la mesure du taux d'histamine sanguin après l'administration de protamine. Ce taux est

significativement plus élevé après administration directe dans l'oreillette droite suggérant une réaction anaphylactoïde intense avec activation du complément.

4.1.3 - Vasoconstriction pulmonaire sévère (réaction de type III)

- Caractéristiques

Lowenstein et coll. (85) rapportent cinq cas de vasoconstriction pulmonaire catastrophique associée à la neutralisation de l'héparine par de la protamine.

Ce cas confortent certains caractères précédemment rencontrés chez le chien à savoir : une thrombocytopénie sévère, une réversibilité des altérations hémodynamiques dans les quelques minutes qui suivent même sans traitement. La réinjection ultérieure de protamine se révèle bénigne.

- Expérimentation animale - Physiopathologie

L'injection de protamine à une brebis non héparinée ne produit aucun effet hémodynamique. Par contre chez la brebis héparinée l'injection en trois secondes de protamine provoque une HTAP transitoire et significative avec augmentation des résistances vasculaires systémiques (RVS) et pulmonaires (RVP) une diminution du débit cardiaque sans modification des pressions de l'OG (95). On observe une élévation du thromboxane B₂, une leucopénie (-76 p.cent en moyenne) et une hypoxémie. Avec un rythme de perfusion plus lent, on observe des modifications moindres.

La formation de complexes héparine protamine lors de la perfusion de protamine débute cinq minutes après l'administration d'héparine. La formation d'une quantité suffisante de médiateurs en un laps de temps court est nécessaire pour initier une réponse physiologique incluant vasoconstriction pulmonaire et systémique,

formation de thromboxane A₂ et leucopénie. La perfusion de protamine en 30 minutes prévient ces effets néfastes (95).

D'autres études animales ont révélé qu'une dose secondaire de protamine n'altère pas l'hémodynamique si elle n'est précédée d'une deuxième dose d'héparine qui va en fait recharger le système (61,83). Le complexe héparine protamine peut activer le système du complément (8). L'administration de protamine provoque une hypoxémie chez le chien (73).

- Hypoxémie artérielle

L'administration de protamine peut provoquer une hypoxémie chez le chien et chez l'homme. Le mécanisme responsable n'a pas été élucidé. La protamine en tant que substance vaso-active pulmonaire peut entraîner une vasoconstriction pulmonaire dans des zones pulmonaires non hypoxiques et provoquer une hypoxémie. Kim et coll. (73) mettent en évidence chez le chien que la perfusion de protamine après héparinisation élève de façon marquée les résistances vasculaires pulmonaires dans les deux poumons et préférentiellement dans le poumon normoxique. La chute du débit sanguin est alors plus marquée dans la zone de poumon neunoxygène.

En plus des effets hémodynamiques bien connus de la protamine, son administration peut causer une hypoxie chez des patients où la vasoconstriction pulmonaire hypoxique joue un rôle important dans le maintien d'une bonne hématose.

- Mécanisme de la vasoconstriction pulmonaire sévère.

Le mécanisme par lequel la protamine provoque une vasoconstriction pulmonaire est inconnu. Pour Horrow (61), les agrégats de plaquettes obstruent les capillaires pulmonaires et augmentent les résistances vasculaires pulmonaires ainsi

que les pressions. *In vitro* sur sang total hépariné, la protamine entraîne une agrégation plaquettaire.

Bjoraker et Ketcham (9) démontrent l'accumulation d'agrégats plaquettaires dans la circulation pulmonaire de patients en réponse à la perfusion de protamine. Une autre explication de ces modifications pulmonaires est la libération de substances vaso-actives ou de substances qui provoquent une constriction des muscles lisses des vaisseaux pulmonaires. Le défaut de réponse après réinjection de protamine suggère la déplétion de cellules en substances vaso-actives. Le thromboxane A_2 est connu pour déclencher agrégation plaquettaire et vasoconstriction bien que ce fait seul ne puisse l'impliquer comme le seul médiateur recherché (29,101).

Best (8) et Lowenstein (85) suggèrent que la réaction est provoquée par le complément. L'activation du complément par la voie classique et la formation des facteurs C_3 et C_5 sont à l'origine des effets néfastes induits par la protamine. Cependant la déplétion en complément n'inhibe pas les effets de la protamine.

Une réaction anaphylactoïde sévère a été observée à la suite de l'administration intraveineuse de protamine chez un homme de 66 ans subissant une coronarographie. Des diminutions parallèles des concentrations circulantes de C_3 et C_4 ont été observées pendant une heure pour atteindre leur valeur plancher à 1,3 heure. Les concentrations de C_{3c} et C_{3d} sont nettement supérieures à la normale, elles diminuent pour revenir à leur taux de base à 5,9 h et 21,8 h respectivement (8).

L'acide acetyl salicylique prévient les altérations hémodynamiques et la chute du PaO_2 , mais ne prévient pas de la chute de plaquettes, suggérant que des substances vaso-actives entraînent une contraction de la musculature lisse alors que l'obstruction vasculaire mécanique par les agrégats de plaquettes n'aurait qu'un rôle secondaire (9). La vasoconstriction pulmonaire et la thrombopénie seraient donc liées.

4.2 - EFFETS HEMATOLOGIQUES DE LA PROTAMINE

Les effets hématologiques comprennent en plus de la neutralisation de l'effet anticoagulant de l'héparine (9,11,35,60,61,68,82) une neutropénie, une thrombocytopénie et une thrombopathie.

4.2.1 - Thrombopénie - Troubles de l'hémostase

- Physiopathologie

Pendant toute la durée de la CEC les plaquettes restent basses. Lors de l'administration de protamine une nouvelle diminution de plaquettes survient. Trente quatre heures après la fin de CEC les plaquettes restent basses (61,82,87).

Le volume plaquettaire moyen est inchangé au cours de la CEC mais diminue de façon significative lors de l'administration de protamine. Ceci tend à montrer que les plaquettes soit diminuent de volume en réponse à l'injection de protamine, soit qu'un nombre important de plaquettes de grande taille disparaissent de la circulation (87).

Velders et Wildevuur (131) retrouvent chez le chien hépariné une thrombopénie significative après injection de protamine. Cette thrombopénie est maximale pour un rapport héparine/protamine = 1/2, alors que l'administration de doses fractionnées de protamine provoque une thrombopénie mineure et transitoire.

L'agrégation plaquettaire est inchangée avant le début de la CEC mais diminue significativement par la suite. L'administration de protamine provoque une nouvelle diminution de l'agrégation plaquettaire, significative par rapport à la première (35,82).

- Mise en évidence du trouble de l'hémostase

La protamine induit un trouble fonctionnel de l'agrégation plaquettaire. Ce trouble est mis en évidence dans de nombreuses études *in vitro* sur du sang frais (66). Elle entraîne en fin de CEC une diminution de l'agrégation par la ristocetine qui persiste 24 heures après la chirurgie. L'agrégation par l'ADP est aussi diminuée *in vitro* (82). La CEC en elle-même entraîne une diminution de l'agrégabilité par l'ADP et une diminution supplémentaire est observée après administration de protamine. L'agrégation par la thrombine est déprimée. Cet effet augmente avec de large doses de protamine. Chez l'homme, sur du sang frais l'agrégation par l'ADP est inchangée avant la CEC, diminue significativement après le début de la CEC, reste basse jusqu'à l'administration de protamine où une autre chute significative est enregistrée. Si le collagène est utilisé comme agent agrégant, une diminution de réponse est observée après administration d'héparine. Après le début de la CEC une deuxième diminution est observée mais aucune modification n'est enregistrée après administration de protamine (82).

- Conséquences cliniques

Ces troubles de l'hémostase primaire expliquent l'allongement du temps de saignement observé après administration de protamine. On peut considérer que les doses de protamine jugées normales ont un effet néfaste sur l'hémostase (131). La diminution du nombre de plaquettes n'explique pas à elle seule l'altération de l'hémostase. En effet, les anomalies de l'hémostase ne surviennent qu'en dessous de 80 000 plaquettes/mm³. Horrow (60) émet l'hypothèse que l'altération de la fonction plaquettaire après injection de protamine peut provenir de l'inhibition des plaquettes les plus actives qui disparaissent de la circulation. Par la suite la fonction plaquettaire revient progressivement à la normale suggérant l'élimination des plaquettes inactives circulantes par le système réticulo-endothélial.

Velders et Wildevuur (132) démontrent que l'effet agrégant plaquettaire de la protamine est inhibé par la prostacycline (PGI_2). Seules des modifications mineures, transitoires du nombre de plaquettes et de leur fonction sont observées après administration de protamine chez le chien traité par PGI_2 . Le temps de saignement ne varie pas. La prostacycline semble inhiber l'effet agrégant plaquettaire de la protamine et protéger la fonction plaquettaire.

4.2.2 - Neutropénie

Jacques (68) rapporte une neutropénie marquée chez le chien après administration de protamine.

Lindblad et coll. (82) retrouvent après administration de protamine chez le chien anesthésié, une leucopénie significative qui apparaît précocement, avant l'apparition de la thrombopénie.

4.3 - MEDiateURS EN CAUSE

4.3.1 - Rôle de l'héparine

Fiser et coll. (43) montrent chez le porc que l'administration préalable d'héparine est nécessaire pour qu'apparaissent les perturbations hémodynamiques que l'on pensait liées à la protamine seule. Ces perturbations dépendent du type d'héparine utilisée (porcine ou bovine). Après injection de protamine, on observe une augmentation des pressions artérielles et une chute de l'index cardiaque significative dans un groupe de porc recevant de l'héparine porcine par rapport à un groupe recevant de l'héparine bovine.

4.3.2 - Rôle de l'histamine et de la sérotonine

Jacques (68) en étudiant l'effet de la protamine chez le chien écarte le rôle de l'histamine.

Radegran et Mac Aslan (109) démontrent que la sérotonine n'est pas impliquée dans ces phénomènes.

Pour Parsons et Mohandas (104) ces modifications hémodynamiques ne sont que partiellement dues à la libération d'histamine. Les anti H1 et H2 n'inhibent que partiellement les perturbations hémodynamiques observées chez l'homme après injection de protamine.

4.3.3 - Fractions activées du complément

- Mise en évidence

Best et coll. (8) démontrent pour la première fois la fluctuation des troisième et quatrième fractions du complément et de leurs produits de dégradation C_{3c} et C_{3d} chez un patient ayant eu une réaction allergique au sulfate de protamine IV injecté par voie veineuse. Cette étude démontre l'action du complément par la voie classique lors d'une telle réaction allergique que l'on pensait alors être une réaction anaphylactique de type I avec libération d'IgE. Les concentrations de C_3 et C_4 bien que diminuées restent dans les limites de la normale alors que C_{3c} et C_{3d} s'élèvent indiquant l'intérêt de leur dosage et du monitoring de l'activation du système du complément dans l'identification de la pathogénie de cette réaction.

- Conséquences cliniques

Sous l'effet des fractions C_{3a} et C_{5a} du complément les leucocytes produisent des radicaux libres toxiques qui stimulent la synthèse de l'acide

arachidonique (119). Le blocage du système du complément diminue les séquelles pulmonaires liées à l'administration de protamine et bloque le système de production du thromboxane à partir de l'acide arachidonique (23).

La CEC est associée à l'activation du complément avec séquestration pulmonaire de neutrophiles. La protamine provoque l'élaboration de la réactive protéine (CRP), un activateur puissant du système du complément. L'administration de complément au mouton provoque une HTAP sévère médiée par le thromboxane et peut être par les produits de la cyclooxygénase et de la lipooxygénase (85).

La protamine se comporte donc comme un activateur potentiel du complément au niveau de C_1 conduisant à l'élaboration d'anaphylatoxine C_{3a} et C_{5a} (8).

Les perturbations dans le système du complément et dans la cascade de l'acide arachidonique sont fondamentales pour le développement des effets néfastes de la protamine.

4.3.4 - Rôle du thromboxane A_2

Chez le porc une production de thromboxane A_2 , associée à la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) a été observée après l'administration de protamine (101). L'administration d'inhibiteurs de la cyclooxygénase prévient l'apparition de l'HTAP induite par les complexes héparine protamine, mais reste sans effet sur la survenue de la thrombocytopénie. L'origine de la production de ce médiateur reste discutée.

Pour Jacques (68), les plaquettes seraient indispensables au développement d'une réaction néfaste associée à la formation de complexes héparine-protamine. Cependant, la libération de thromboxane B_2 a été observée sur un modèle expérimental comportant un poumon isolé perfusé avec du Ringer Lactate. De plus,

des porcs, dont le sang a été appauvri en plaquettes, peuvent développer une HTAP associée à la libération de thromboxane B₂ (101).

Dans une étude prospective chez l'homme, Morel et coll. (96) observent la survenue d'une HTAP associée à la production de thromboxane B₂. De nombreuses observations isolées rapportent la survenue de cette association (29,95).

Le thromboxane B₂ est élevé chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde récent. L'agrégation plaquettaire *in vitro* provoqué par le collagène d'échantillon sanguin prélevé chez des patients deux à quatre mois après un infarctus du myocarde révèle une faible libération de thromboxane B₂ signant la libération de thromboxane A₂ dans le plasma. Les sujets ayant présenté un infarctus du myocarde ont une fonction plaquettaire anormale *in vitro*. Le TXB₂ est élevée. Cette élévation persiste pendant toute la phase aiguë. Mikhailidis montre que le thromboxane B₂ est produit en grande quantité chez les patients avec une maladie vasculaire et que ceci est associé avec une agrégation plaquettaire plus grande du plasma riche en plaquettes (100). Les effets délétères de la protamine seraient donc plus marqués chez les patients ayant présenté un IDEM récent ou porteur d'une artériopathie duénique.

4.3.5 - Rôle de la prostacycline

La prostacycline ou PGI₂ peut protéger certains patients des effets néfastes de la protamine (48,79). Une diminution de production de prostacycline absolue ou relative par rapport à un excès de production de médiateurs induisant une agrégation plaquettaire tel le thromboxane A₂, pourrait expliquer la survenue de la thrombocytopenie associée à la formation des complexes héparine-protamine. L'absence d'effet protecteur des inhibiteurs de la cyclooxygénase constitue un argument en faveur de cette hypothèse du fait de la diminution de synthèse de la PGI₂ associée à celle du thromboxane A₂ que ces inhibiteurs procurent lorsqu'ils sont administrés à fortes doses.

L'utilisation d'un inhibiteur du thromboxane A_2 (TxA_2) est-il justifié étant donné le faible taux d'incidence et l'effet inhibiteur sur la fonction plaquettaire de ce type de produit ? Le problème essentiel est l'effet variable des inhibiteurs de la cyclooxygénase sur la production de TxA_2 et PgI_2 .

Il est difficile de justifier le traitement préventif de tous les patients devant recevoir de la protamine étant donné que le développement d'une HTAP comme complication d'une neutralisation de l'héparine survient peu fréquemment.

Les antagonistes des récepteurs du TxA_2 ont montré qu'ils avaient des propriétés d'inhibition de l'agrégation des plaquettes chez l'homme et seraient contre-indiqués dans des situations où l'activité plaquettaire est importante pour l'hémostase. Les inhibiteurs du TxA_2 augmentent le temps de saignement mais cet effet a une durée de vie courte et le bénéfice du traitement d'une hypertension artérielle pulmonaire sévère écarte cet inconvénient. Mais il s'agit d'un traitement préventif. On a montré que ces composés avaient un effet néfaste modéré sur la contractilité myocardique en cas d'HTAP, mais ils sont efficaces pour diminuer la durée d'une HTAP induite par les complexes héparine protamine chez le porc. L'effet sur les plaquettes disparaît assez rapidement (101). Il est difficile d'étendre ces remarques à l'homme même si le porc est un bon modèle animal pour les modifications hémodynamiques.

De plus, ce type de thérapeutique ne peut être utilisé que de façon préventive. Ce n'est que 60 minutes après l'administration que le blocage de la synthèse de TxA_2 est effective. Or une fois que la réaction est déclenchée les médiateurs sont libérés immédiatement et la réaction est irréversible. La prostacycline ne peut donc avoir de rôle curatif.

4.3.6 - Rôle de la carboxypeptidase N plasmatique.

La protamine inhibe la carboxypeptidase N plasmatique (83). Cette enzyme est un puissant inhibiteur des kinines et des anaphylatoxines. Son inhibition

5 - TRAITEMENT DES EFFETS NEFASTES DE LA PROTAMINE

5.1 - PRETRAITEMENT PAR LA PROTAMINE

Le prétraitement par la protamine inhibe les effets hémodynamiques et diminue les effets aderses hématologiques. Le mécanisme d'action d'un tel prétraitement est suggéré par l'altération des membranes cellulaires. L'altération des membranes cellulaires endothéliales peut réduire l'importance de la vasodilatation provoquée par les complexes héparine protamine. Une nouvelle utilisation de protamine est en général bénigne. La recharge du système par un nouvel apport d'héparine a été démontrée (60).

5.2 - TRAITEMENT PAR L'HEPARINE

Si on se trouve face à une réaction grave à la protamine, il faut administrer rapidement de l'héparine. (83,129). Lock et Utley rapportent l'efficacité de ce traitement bien que d'autres recherches soient nécessaires pour déterminer la quantité minimale d'héparine à apporter et pour expliquer le mécanisme d'action.

5.3 - LENTEUR ET LIEU D'ADMINISTRATION DE LA PROTAMINE

La rapidité de l'administration est importante pour expliquer la gènese des hypotensions artérielles observées. Le laboratoire recommande un débit maximum de 5 mg/min IV (85). Certaines équipes doutent de ce débit et perfusent de façon plus rapide. Lorsque la protamine est injectée de façon rapide dans l'OD, on observe beaucoup plus souvent des hypotensions que lors d'administration rapide dans l'oreillette gauche.

Lock administre de l'épinéphrine intraveineuse avec de bons résultats sur la TA et la régression de la défaillance cardiaque droite. Ces patients développent par

la suite une hypertension de l'oreillette gauche traitée par phlébotomie et administration d'Isuprel (79).

Il semble donc prudent d'administrer cette drogue à un débit maximum de 5 mg/min et d'avoir à portée de main de l'épinéphrine et de l'isuprel pour le traitement rapide d'un collapsus.

5.4 - LIMITATION DES DOSES DE PROTAMINE

Pour prévenir les dommages dus à la protamine en fin de CEC on ne doit pas administrer de trop fortes doses de protamine (72). Ceci implique d'avoir une méthode rapide et sûre pour déterminer l'activité de l'héparine à la fin de la CEC. La mesure du temps de coagulation globale telle qu'on la pratique dans la plupart des blocs de chirurgie vasculaire, n'est pas une méthode idéale car le temps de coagulation globale mesuré par Hémocron est influencé par la fonction plaquettaire qui est souvent déprimée à l'issue d'une CEC.

A cet instant de nombreux patients révèlent des performances cardiaques très labiles. Il est possible que l'association occasionnelle d'une instabilité cardiovasculaire et l'administration de protamine favorise la survenue d'un effet néfaste.

Mickaels a montré qu'après injection de protamine on n'observe pas de dépression myocardique (92). Ceci est sujet à caution (60).

3ème PARTIE : PAF ET GINKOLIDES

PAF

1 - INTRODUCTION

C'est en 1972 que Benveniste (99) découvre le facteur d'activation plaquettaire ou Paf, à partir de basophiles de lapin sensibilisés par les IgE. Ce composé fait preuve de puissantes propriétés agrégantes plaquettaires *in vitro* et *in vivo*. Depuis cette date de nombreux travaux sont réalisés sur le Paf et mettent en évidence différents rôles physiopathologiques (4,16,17,40,52,81,88,93,117,120,121, 130). Ces travaux sont gênés par le peu de connaissance que l'on a de sa cinétique. Son ou ses récepteurs n'ont été décrits que tout récemment (25,36,58,124). Certains chercheurs se sont alors orientés vers l'étude de composés chimiques ayant des propriétés d'inhibition du Paf (15). Le rôle préventif des ginkolides sur les effets néfastes cardio-pulmonaires du Paf est retrouvé dans de nombreuses publications (1,4,7,12,50,127).

2 - STRUCTURE CHIMIQUE - BIOCHIMIE

Le Paf est un phospholipide. Son nom chimique est l'acetyl glycerol ether phosphoryl choline ou AGEPC. Sa structure native est : 1-O-hexadecyl/octadecyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine.

Deux formes de Paf ont pu être détectées dans le sang : une forme libre et une forme liée aux lipoprotéines plasmatiques le lipo-paf. Toutes deux ont un effet agregant plaquettaire *in vitro* à des doses variant selon l'espèce.

La structure du Paf n'a été déterminée qu'en 1979. Le Paf est nommé diversement Paf, Paf-acéther ou AGEPC. Ce nom regroupe en fait par convention une variété de molécules hétérogènes qui n'ont pas été toutes identifiées (54). De nombreuses cellules comme les polynucléaires, les monocytes, les plaquettes, les mastocytes, les cellules endothéliales, les macrophages, les cellules cutanées les

cellules gastriques et certaines bactéries peuvent produire du Paf. Il n'est pas stocké mais rapidement synthétisé par les cellules après leur stimulation (106).

Les molécules de Paf sont à l'origine d'une grande variété d'évènements biologiques. Beaucoup d'organes sont impliqués dans ces réactions. Le cerveau, le rein, le sang, la peau, le poumon, le myocarde, l'utérus, le foie sont le siège de réaction Paf-site récepteur (106).

3 - METABOLISME

3.1 - SYNTHÈSE

Deux voies de synthèse ont été décrites (53). La première comporte une réaction enzymatique de déacylation réacylation en deux temps. Il s'agit de la voie de synthèse principale. Le précurseur membranaire alkyl-acyl-glycero-phosphocholine (AAGPC) est hydrolysé par la phospholipase A₂ membranaire en lyso-paf ou lyso-GEPC et en acide gras. Ce composé est alors acétylé par une acetyltransferase spécifique calcium dépendante pour donner le Paf-acéther. La deuxième voie dite secondaire permet la synthèse de novo de Paf à partir de CDP choline et de 1-0-alkyl-2-acetyl-glycerol grâce à une CDP cholinephosphotransférase.

La réaction de déacylation réacylation à l'origine du Paf prédomine dans les cellules inflammatoires activées alors que l'activité de la phosphotransférase reste inchangée.

Les neutrophiles humains contiennent des taux substantiels de précurseurs de la molécule. Pour les cellules actives de l'inflammation, ces réactions de synthèse sont prédominantes, elles accaparent la plupart des réactions enzymatiques. Mais tout le Paf synthétisé n'est pas relâché (106).

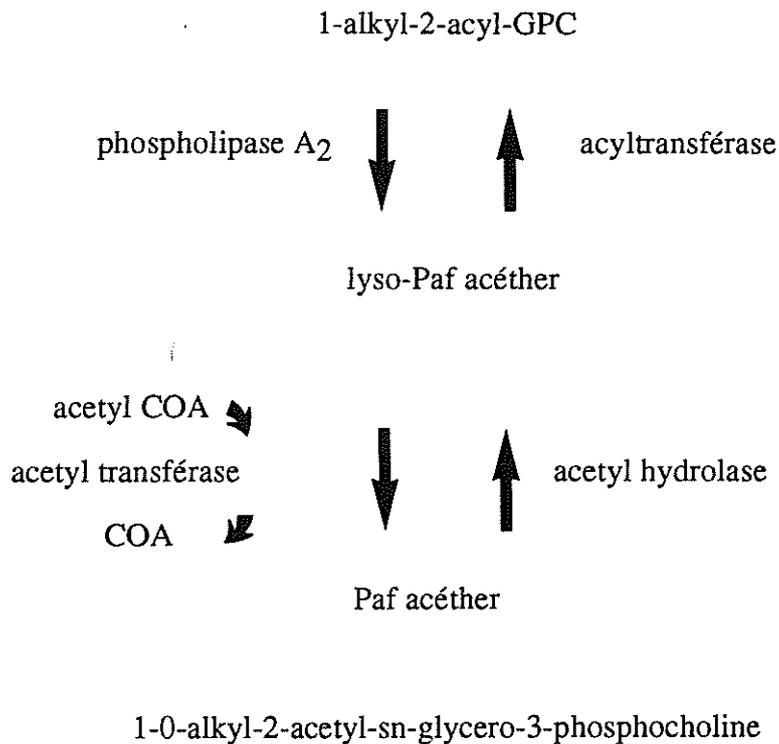


Figure 2 : Synthèse et catabolisme du PAF

3.2 - CATABOLISME

Le Paf est rapidement catabolisé dans les tissus par une phospholipase spécifique et par une acetyl hydrolase dans le plasma. Sous l'action de cette dernière enzyme, le Paf circulant perd son groupe acetyl en position sn 2. Le Paf est catabolisé rapidement dans les tissus pour donner du lyso-Paf biologiquement quasiment inactif. Ce composé n'est pas seulement le produit du catabolisme du Paf mais aussi son précurseur. Sa régénération en Paf libère de l'acide arachidonique. Ceci explique que plusieurs activités du Paf soient régulées par des interactions synergiques, avec divers métabolites de l'acide arachidonique, par le biais de la lipooxygénase ou de la cyclooxygénase.

Les métabolites de l'acide arachidonique et le Paf, produits en même temps par les cellules inflammatoires stimulées dérivent d'un même précurseur commun l'AAGPC (106)

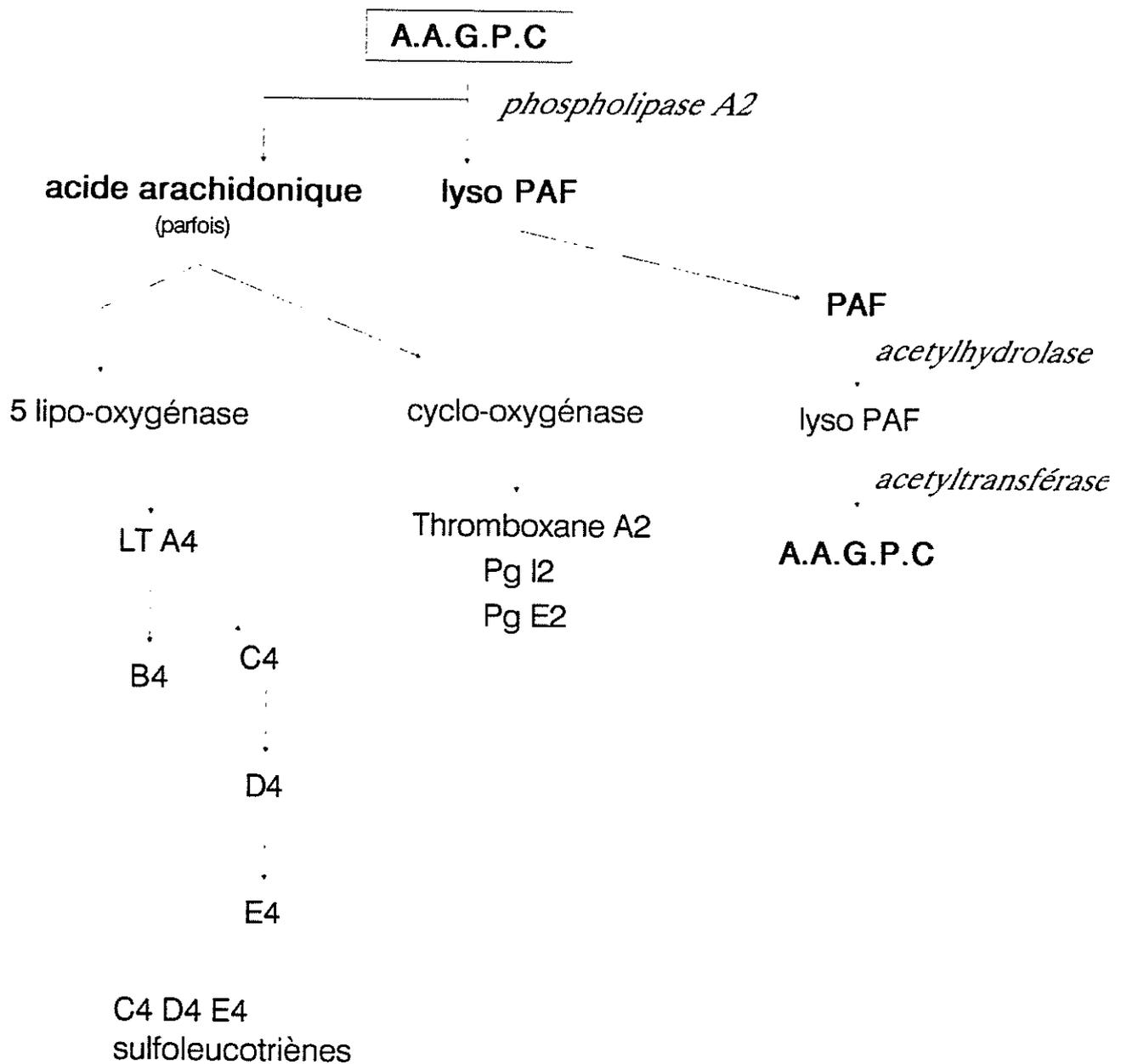


Figure 3: PAF et métabolites de l'acide arachidonique dérivent d'un précurseur commun

Stewart et Piper (120) démontrent que l'action du PAF sur le coeur du rat dépend de la libération de leucotriènes et de produits vasoconstricteurs issus du métabolisme de la cyclooxygénase.

4 - PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES

4.1 - HISTORIQUE

Lors de sa découverte, le Paf est considéré comme un médiateur chimique à l'origine d'une voie d'agrégation plaquettaire physiologique différente et plus puissante que celle de l'ADP et du thromboxane A₂. Son rôle de médiateur dans les réactions allergiques ou inflammatoires a été découvert dans les années 80. C'est notamment le médiateur qui initie la bronchoconstriction au cours de la crise d'asthme (50,121).

4.2 - MODE D'ACTION

A l'exemple de nombreux lipides autacoïdes, qui ont le pouvoir d'orchestrer le phénomène de l'inflammation, les eicosanoïdes et le Paf ne sont pas stockés comme des médiateurs préformés mais rapidement fabriqués après agression d'une cellule (106).

Stewart et Piper (120) démontrent que l'action du Paf sur le coeur du rat isolé est dépendante de la libération de leucotriènes et de médiateurs vasoconstricteurs issus de la cyclooxygénase. Cette relation entre Paf, leucotriènes et les produits de la cyclooxygénase était soupçonnée par l'observation de la libération de médiateurs lipidiques dans l'anaphylaxie.

L'isolement du récepteur du Paf a été très difficile. Les premiers récepteurs ont été décrits au niveau des cellules de Kupfer chez le rat (25). Les

récepteurs pulmonaires ont été mis en évidence très récemment (58). Il existe probablement plus d'un seul type de récepteur au niveau des cellules effectrices.

5 - ACTIVITES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Le Paf a surtout été étudié dans des processus allergiques aigus et les réactions inflammatoires. Son rôle de médiateur dans des processus physiopathologiques ne doit pas être minimisé. Il intervient au cours de phénomènes physiopathologiques touchant les fonctions cardio-vasculaires, pulmonaires, rénale, hépatique, nerveuse ainsi qu'au niveau de la biologie des tumeurs et lors de la reproduction (106).

5.1 - MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE DES PROPRIETES DU PAF

L'administration de Paf par voie intraveineuse ou par instillation trachéale, chez le rat ou l'homme provoque une bronchoconstriction débouchant parfois chez le rat sur une HTAP et un oedème pulmonaire. Par inhalation, le Paf induit une bronchoconstriction dosedépendante. Cependant une tachyphylaxie survient rapidement alors que l'hyper-réactivité bronchique reste maximale pendant plusieurs jours. La normalisation des résistances bronchiques survient après plusieurs semaines seulement (117). Si l'on considère la théorie inflammatoire de l'asthme, on ne sait pas si l'on doit considérer le Paf comme un facteur déclenchant de l'inflammation ou bien s'il est un médiateur produit par les réactions inflammatoires (54). L'étude cytologique et histochimique révèle, lors de l'apport de Paf *in vitro*, une agrégation plaquettaire irréversible, avec sécrétions de contenus denses riches en histamine, sérotonine, thromboxane A₂, et facteur quatre plaquettaire (F4P) (121).

In vivo on observe une thrombopénie d'une heure environ, puis un retour à la circulation systémique des plaquettes séquestrées dans le lit vasculaire pulmonaire, qui présente lui-même de profondes altérations structurelles.

Au niveau de la musculature lisse le Paf provoque (sur des préparations de tissu pulmonaire isolé) une contraction qui est bloquée par une neurotoxine (106,121). Le Paf serait le lien entre les voies humorales de stimulation antigénique et le système nerveux autonome pulmonaire (121).

5.2 - ACTIVITE CARDIOPULMONAIRE

5.2.1 - Vascularisation pulmonaire

On observe aussi après injection de Paf chez l'animal, une augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire. Au niveau des vaisseaux postcapillaires, on observe une accumulation périartérielle d'éosinophiles, associée à de sévères altérations de l'endothélium.

Le Paf est deux à quatre fois plus puissant pour augmenter de la perméabilité vasculaire qu'aucun autre autacoïde vasoactif (40).

Chez le porc le Paf est à l'origine d'une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires via la libération de thromboxane A₂. Cette augmentation est abolie par un inhibiteur spécifique du Paf. Mac Cormack (86) démontre que le Paf n'est pas à l'origine de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

Au niveau des polynucléaires le Paf provoque une neutropénie profonde irréversible avec production d'anions superoxydes pouvant être rendus responsables de la survenue d'un SDRA. Au niveau des macrophages on observe une production d'eau oxygénée, de thromboxane A₂ et d'acide arachidonique (120).

5.2.2 - Activité cardiaque

5.2.2.1 - Etude expérimentale

Au plan cardiaque, le Paf est responsable chez l'animal (porc, chien, mouton, cobaye) (29,42) d'une hypotension artérielle systémique avec augmentation ou diminution de la fréquence cardiaque (42), d'une hypertension artérielle pulmonaire, d'une chute de l'index cardiaque pouvant aboutir à la mort, et de troubles du rythme paroxystiques (93,135).

La chute de l'index est secondaire (42) à la survenue d'une vasoconstriction artérielle pulmonaire (responsable de l'HTAP) (rat, porc), à une diminution de la contractilité myocardique par effet inotrope négatif direct (coeur cochon d'inde isolé), à la chute du débit coronaire (81), et à la diminution du retour veineux par modification de la vasomotricité, et de la perméabilité des vaisseaux périphériques.

5.2.2.2 - Physiopathogénie

L'hypertension artérielle pulmonaire est responsable d'une défaillance cardiaque droite par augmentation de la postcharge du VD et d'un défaut de remplissage du VG. Elle est secondaire à la production de thromboxane A₂, de sérotonine et à la présence de thrombi intravasculaires (accumulation de plaquettes et de polynucléaires dans les capillaires pulmonaires) (81).

L'effet inotrope négatif est direct. Il n'est pas dû à un mécanisme cholinergique ni à l'action de métabolites de l'acide arachidonique.

La chute du débit coronaire est responsable de l'apparition de zones d'ischémie locale qui participent à l'effet inotrope négatif chez l'homme sur des préparations isolées de fibres papillaires.

Sur les vaisseaux sanguins, le Paf à faible dose produit un effet vasodilatateur du territoire mésentérique, des membres inférieurs et des vaisseaux rénaux. A forte dose, il entraîne une chute tensionnelle. Ces effets précoces sont suivis d'une vasoconstriction artérielle avec tachycardie réflexe d'origine sympathique. L'augmentation de la perméabilité capillaire et de l'extravasation plasmatique conduisent à une diminution du volume sanguin circulant. La cause de cette augmentation de perméabilité vasculaire reste discutée.

Le Paf diminue le débit sanguin rénal, la filtration glomérulaire et l'excrétion d'eau et d'électrolytes (107).

5.3 - ROLE DU PAF DANS LE CHOC

- Paf et modifications cardiopulmonaires

On s'aperçoit alors que le Paf a des effets peu différents de ceux rencontrés au cours du choc anaphylactique et du choc septique. On a montré que du Paf était libéré lors de choc anaphylactique chez le cobaye. L'association des actions du Paf sur le coeur (dépression myocardique, vasoconstriction coronaire, arythmie), la circulation pulmonaire (vasoconstriction artérielle pulmonaire) la microcirculation (augmentation perméabilité) et les phénomènes d'agrégation plaquettaires et leucocytaires conduit à un stade ultime de bas débit cardiaque (42). Le coeur semble être la cible de médiateurs libérés par lui-même ou le poumon. Il subit une agression personnelle et une agression pulmonaire par l'intermédiaire de différents facteurs. Cette agression peut aboutir à un état de choc (13).

Caplon (17) démontre que le taux de Paf augmente dans le plasma de nouveau-né présentant une hypertension artérielle pulmonaire permanente.

- Mise en évidence de la libération de Paf au cours du choc septique

D'autres études portant sur le choc septique, sont à rapprocher de ces constatations. Le Paf est libéré par les leucocytes activés lors du choc septique sous l'effet des endotoxines.

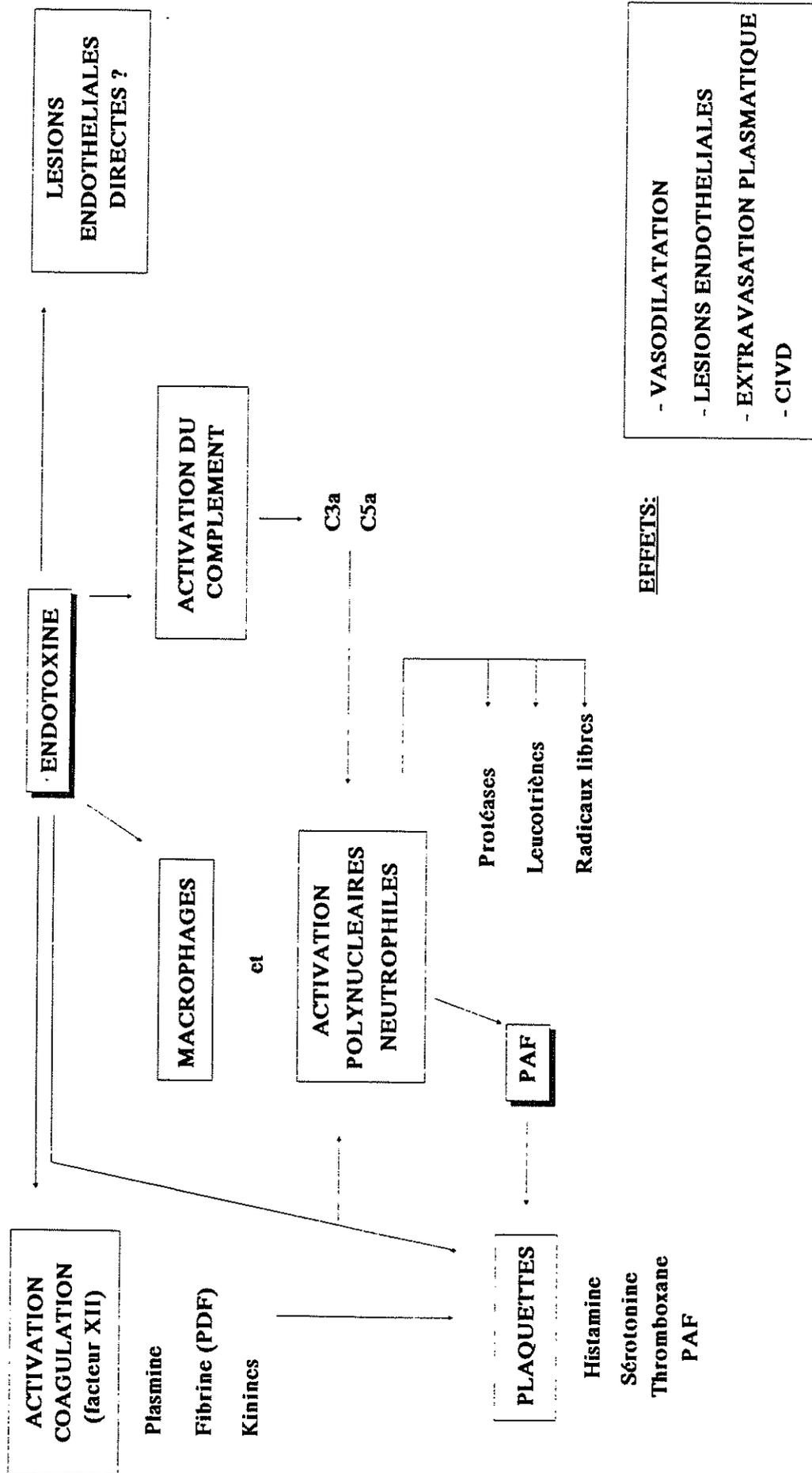


figure 4 Effets de l'endotoxine (d'après J.CARLET Ref Prat, 1988 ; 38 : 1133-1136)

Lopez Diez et coll. (84) mettent en évidence un fort taux d'occupation des récepteurs plaquettaires au Paf chez des patients septicémiques. Le taux de Paf plasmatique est élevé chez ces patients.

Bussolino et coll. (16) retrouvent une élévation du taux de Paf circulant chez huit enfants ayant une septicémie.

Christman et coll. (27) ont montré que le Paf induit une hypertension artérielle pulmonaire et une diminution de la compliance dynamique pulmonaire chez la brebis en choc septique. Des antagonistes des récepteurs au Paf diminuent ces réactions pulmonaires.

- Rôle du Paf sur les cellules de l'inflammation

Braquet et Rola Pleszczynski (14) suggèrent que le Paf joue un rôle important dans l'immunité par ses actions sur les lymphocytes, les neutrophiles, les macrophages. Au niveau des éosinophiles, le Paf provoque la libération de thromboxane A_2 et de radicaux libres (47). Au niveau des monocytes, le Paf participe à la régulation des phénomènes inflammatoires. Il est impliqué dans leur vieillissement et leur transformation en macrophages (36). L'inhalation d'endotoxine entraîne la production de Paf par les macrophages (114).

L'administration de Paf chez le cobaye entraîne l'accumulation de neutrophiles dans le poumon. Cet effet est indépendant de l'activation plaquettaire (65).

Pirotzky et Braquet (107) retrouvent une libération de Paf au cours de l'hémodialyse. Les polymorphonucléaires produisent du Paf au contact de certaines membranes de dialyse.

- Conclusion

Toutes ces observations mettent en évidence la mise en jeu du Paf au cours de certaines situations physiopathologiques qui possèdent en commun une activation des cellules de l'inflammation et des répercussions cardiopulmonaires pouvant aboutir à des défaillances viscérales sévères.

Les effets du Paf résultent de la mise en jeu d'une grande variété de médiateurs comme les amines (histamine, sérotonine, catécholamines), les métabolites de l'acide arachidonique (thromboxane A₂, leucotriènes) les enzymes lysozomiaux et les radicaux libres.

LES GINKOLIDES

1 - HISTORIQUE

Des études sur l'animal ont montré que l'utilisation d'antagonistes du Paf protège non seulement du choc induit par le Paf ou par des stimuli immunologiques, mais aussi joue un rôle préventif et curatif du choc (38,41).

Les ginkolides ont été isolés en 1939 par un auteur Japonais (Furukawa (46)) à partir de feuilles de ginkgo biloba (arbre fossile de la fin de l'ère primaire). La structure de ces composés est identifiée en 1967. Il existe plusieurs molécules voisines dénommées ginkolides. Il s'agit de composés organiques très complexes. Leur principale propriété est l'inhibition de la liaison Paf-récepteur. Celle-ci est compétitive et non spécifique. Le ginkolide B du BN 52021 possède un fort pouvoir d'inhibition de la liaison Paf-récepteur. Des ginkolides de nouvelle génération sont encore plus puissants. Ces propriétés ont entraîné la recherche d'analogues de synthèse, l'identification de produits naturels possédant les mêmes propriétés, et

l'identification de propriétés anti-Paf de molécules bien connues comme les inhibiteurs calciques (12).

2 - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Il existe de nombreux antagonistes des récepteurs au Paf (49). Ceux-ci ont des effets inhibiteurs de cible, d'intensité différente laissant supposer l'existence de récepteurs différents. Le clonage récent des récepteurs au Paf laisse entrevoir la possibilité de synthèse d'inhibiteurs spécifiques selon le point d'impact choisi (58).

Le ginkgolide B du BN 52021 administré de façon préventive ou curative inhibe l'agrégation et la sécrétion plaquettaire, et la formation de caillots induite par le Paf. Au niveau pulmonaire, il inhibe, de façon préventive, la bronchoconstriction entraînée par le Paf (il empêche la formation de thromboxane A₂ secondaire à l'injection de Paf sans perturber le cycle de l'acide arachidonique et de la cyclooxygénase). Il inhibe la formation des infiltrats d'éosinophiles observés au cours de l'asthme chronique et la dégranulation de ces cellules. Il diminue l'hyperréactivité bronchique induite par le Paf chez l'homme (127,130).

Par ailleurs, ce composé empêcherait la formation de radicaux libres par les cellules endothéliales, sous l'action des neutrophiles, suggérant un rôle protecteur dans la genèse d'un SDRA. Au plan cardiovasculaire il s'oppose de façon dose dépendante à l'augmentation de perméabilité vasculaire induite par le Paf mais pas par l'histamine. Il protège un animal sensibilisé à un antigène de la mort lors d'une réaction anaphylactique. Il diminue la libération de thromboxane A₂ et maintient le taux circulant de thromboxane B₂ (le métabolite du TXA₂) dans les limites de la normale (7).

Le BN 52021 possède des propriétés protectrices lors du choc septique. Feuerstein et coll. (41) démontrent que le BN 52021 prolonge la survie de rats infectés par "Trichotécène Toxicosis".

Fletcher et coll. (44) montrent que les antagonistes du Paf diminuent la libération d'eicosanoides et améliorent la survie de chiens atteints de septicémies sévères.

Etienne et coll. (38) montrent que le BN 52021 protège le rat contre l'hypotension due à l'injection d'endotoxine de *Salmonella enteritidis*. Le BN 52021 protège contre l'hypotension due à l'injection d'endotoxine de *Salmonella typhi* (1), et il prévient l'accumulation pulmonaire de plaquettes sous l'effet de cette endotoxine administrée en aérosol (27). Ce composé permettrait une approche différente du traitement du choc, plus étiologique que symptomatique.

3 - ETUDE ANALYTIQUE

La formule structurelle du BN 52021 est représentée dans la figure 5.

4 - ETUDE CLINIQUE

Le BN 52021 est bien toléré chez l'homme. Seules une somnolence et des nausées ont été observées. La dose préconisée est de 0,5 mg/kg en administration unique.

5 - CONCLUSION

Le Paf est un médiateur chimique ubiquitaire dans l'organisme. Son rôle exact est encore mal connu. Il regroupe une foule de molécules hétérogènes qui sont impliquées dans un grand nombre de processus physiopathologiques. Les effets cardiopulmonaires du Paf semblent avoir un rôle important d'après les études animales. La découverte d'un effet inhibiteur spécifique avec un des ginkolidés ouvre une voie thérapeutique nouvelle, à condition de mettre en évidence son rôle protecteur vis à vis des désordres biologiques entraînés par le Paf. On comprend

l'intérêt que pourrait avoir cette thérapeutique en anesthésie-réanimation au cours des désordres physiopathologiques observés lors de la chirurgie cardiothoracique, de la transplantation d'organes et dans le cadre du choc.

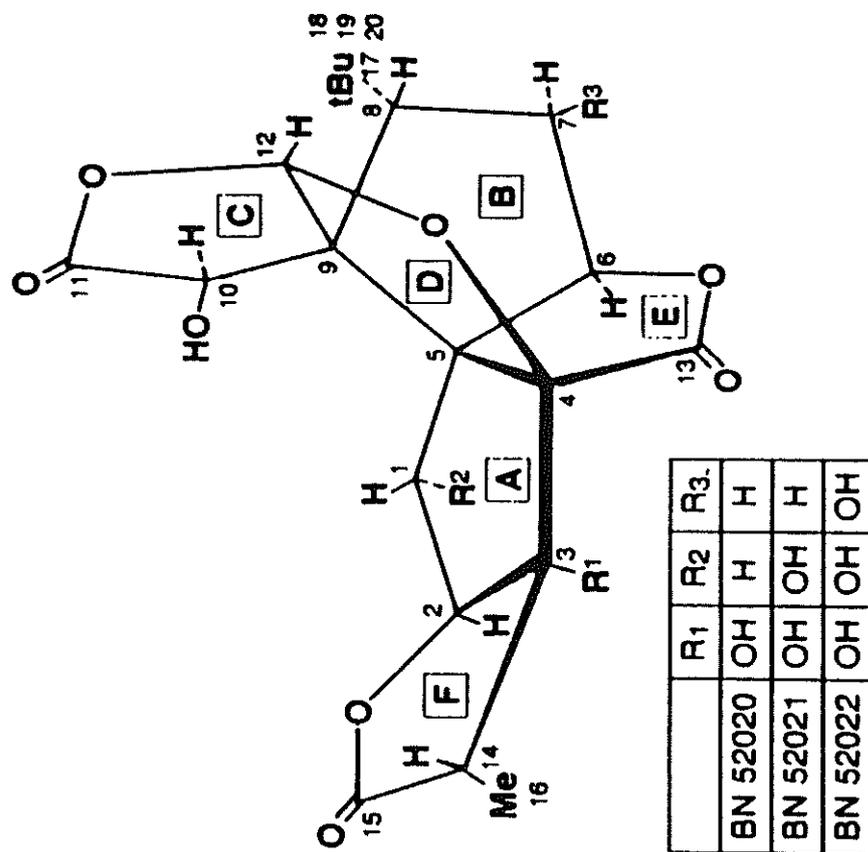


Figure 5 : Formule structurelle du BN 52021

4ème PARTIE : EFFET DU BN 52021 SUR LES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES ET HEMODYNAMIQUES INDUITES PAR LA PROTAMINE AU COURS DE LA CHIRURGIE A COEUR OUVERT SOUS CIRCULATION EXTRACORPORELLE

1 - BASES THEORIQUES DU PROTOCOLE

1.1 - PRODUCTION DE PAF DURANT LA CHIRURGIE CORONAIRE

Au cours de la CEC, aucune variation significative du taux de Paf, lipo Paf, et lyso Paf n'est observée aux différents temps chirurgicaux ou entre l'entrée et la sortie du circuit de CEC.

Nathan et coll. (99) démontrent la libération de Paf à partir du compartiment cardiaque immédiatement après reperfusion.

A la fin de la CEC, une augmentation brutale de Paf est observée au niveau de l'artère radiale à des taux significativement plus élevés que ceux obtenus dans l'oreillette gauche.

1.2 - PRODUCTION DE PAF APRES ADMINISTRATION DE PROTAMINE

Après administration de protamine à la fin d'un pontage aorto coronarien, on observe une augmentation brutale du taux de Paf dans l'oreillette gauche.

Cette libération de Paf est associée à la chute des concentrations de Paf, dans les artères radiale et pulmonaire. Les taux de lipo Paf, de lyso Paf ne varient pas. Une corrélation positive est retrouvée entre la concentration de Paf dans l'oreillette gauche et le nombre de leucocytes et de plaquettes dans le sang de l'artère pulmonaire (99).

1.3 - ROLE DU POUMON ET DES PLAQUETTES

L'administration de protamine stimule la biosynthèse ou la libération de Paf par les leucocytes et les plaquettes, qui sont activées et sequestrées au niveau pulmonaire. La chute du taux de Paf au niveau systémique pourrait résulter de cette séquestration des cellules productrices de Paf, au niveau pulmonaire.

Le rôle du poumon et des plaquettes dans le cadre des effets toxiques dus à la protamine est suspecté depuis longtemps (60). L'observation d'une corrélation entre la libération de Paf par le poumon et l'augmentation du nombre de leucocytes et de plaquettes dans le sang artériel pulmonaire renforce cette hypothèse. La production pulmonaire de Paf pourrait expliquer la thrombopénie induite par l'injection de protamine.

1.4 - EXPERIMENTATION ANIMALE

Chez des lapins héparinés, l'administration de protamine entraîne la production précoce et transitoire de Paf (98). L'administration de protamine seule ne provoque pas de variation significative du taux de Paf. Parallèlement à la production de Paf surviennent, une leucopénie et une thrombopénie immédiate. L'administration de BN 52021 un antagoniste des récepteurs du Paf retarde l'apparition de la thrombopénie et diminue son intensité.

Le prétraitement des lapins par un inhibiteur de la cyclooxygénase (indométacine) ne modifie pas la cinétique de la thrombopénie. La cinétique de la leucopénie n'est modifiée par aucun traitement. L'effet protecteur du BN 52021 sur la thrombopénie induite par les complexes héparine protamine suggère une mise en jeu immédiate du Paf. Son rôle protecteur partiel témoigne, lui, de la mise en jeu d'autres médiateurs (rôle des fractions C_{3a} et C_{5a} du complément) ou d'un effet toxique direct lié à de fortes doses de protamine (98).

1.5 - HYPOTHESES THERAPEUTIQUES

Ces résultats donnent aux antagonistes du Paf un intérêt clinique certain. L'évaluation des effets bénéfiques du BN 52021 avant administration de protamine apparait alors comme un moyen de prévenir les perturbations hématologiques observées au cours de la CEC.

Ces observations nous ont conduit à utiliser le BN 52021 chez l'homme au cours de la chirurgie cardiaque avant la CEC et avant le déclampage dans le but :

- de prévenir le syndrome de reperfusion coronaire.
- de limiter la thrombopénie liée à l'administration de protamine, qui est utilisée pour antagoniser les effets anticoagulants de l'héparine, en fin de CEC.

2 - BUTS DE L'ETUDE :

Le but de cette étude est de déterminer les effets biologiques et cliniques de l'administration, chez l'homme, d'un composé aux propriétés anti Paf-acéther, le BN 52021, au cours de la circulation extracorporelle et après l'injection de protamine en fin de chirurgie cardiaque à coeur ouvert.

Les manifestations hématologiques et cliniques en fin de CEC, après administration de protamine, présentent de nombreuses analogies avec celles observées après administration de Paf-acéther chez l'animal.

La mise à disposition, au stade préthérapeutique, de composés inhibiteurs des récepteurs du Paf-acéther permet d'entrevoir des solutions thérapeutiques, lors de situations cliniques, où le Paf-acéther serait un médiateur déterminant. Ces composés ou ginkolides ont fait preuve d'un effet protecteur contre le choc septique chez l'animal (42).

Chez l'homme l'étude des effets de l'administration d'un anti Paf-acéther au décours d'une CEC devrait permettre de prouver le rôle du Paf-acéther dans le syndrome de reperfusion coronaire, les difficultés de sevrage de la CEC et dans les

perturbations hématologiques et hémodynamiques induites par la protamine à cet instant critique.

Par ailleurs la prévention des troubles hématologiques, notamment des perturbations de l'hémostase, permettra peut-être une économie de transfusions. La diminution des transfusions sanguines pourrait limiter les conséquences hématologiques infectieuses et respiratoires de la CEC (33,110,113,128).

3 - MATERIEL ET METHODES

3.1 - SELECTION DES PATIENTS

Après accord du comité d'éthique vingt huit patients ont été inclus dans l'étude après obtention de leur consentement éclairé écrit.

Ces patients étaient hospitalisés dans le Service de Chirurgie Thoracique et Vasculaire pour subir un pontage et/ou un remplacement valvulaire sous circulation extracorporelle avec un oxygénateur à bulles. Leur âge était compris entre 18 et 70 ans.

Les critères d'exclusion ont été les suivants :

- prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou d'antiagrégants plaquettaires dans les quinze jours précédant l'intervention.
- intervention en urgence,
- antécédents d'allergie (rhinite allergique, urticaire, oedème de Quincke).

Une lettre d'information était remise au patient, où lui étaient expliqués le but de l'étude et les inconvénients à en attendre (effets secondaires du BN 52021). Ci-joint la feuille d'information aux patients. Après avoir pris connaissance de ce document le patient remplissait et émergeait un formulaire de consentement, contre signé par le médecin responsable de l'entretien.

LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT

Madame, Monsieur,

Nous vous prions de trouver ci-joint les informations concernant l'étude à laquelle nous vous proposons de participer.

Le but de cette étude est d'apprécier l'efficacité du BN 52021 sur la prévention des troubles biologiques induits par l'administration de sulfate de protamine en fin de circulation extra-corporelle (CEC) au cours de l'intervention chirurgicale, et par conséquent, d'apprécier si le produit peut diminuer les pertes sanguines post-opératoires.

Le BN 52021 est la forme parentérale du ginkgolide B, un extrait des feuilles séchées de l'arbre ginkgo biloba. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs au Platelet-Activating Factor (PAF). Le PAF est libéré par de nombreuses cellules au cours de la CEC et après administration de la protamine et il pourrait aggraver les troubles biologiques observés, en particulier au niveau des plaquettes sanguines (dont le nombre diminue et les fonctions sont altérées) qui sont des cellules jouant un rôle important au niveau de la coagulation.

Ainsi, le BN 52021 pourrait avoir une action bénéfique sur les conséquences néfastes induites par le PAF.

Dans cette étude, le produit sera injecté par voie intra-veineuse au cours de l'intervention chirurgicale. Les contrôles effectués sont ceux réalisés systématiquement au cours de toute intervention de cette nature et n'impliquent aucun risque particulier.

La surveillance comportera essentiellement l'analyse des pertes sanguines post-opératoires (au cours des 48 premières heures), des perfusions et des données biologiques.

Plus de 120 patients ont jusqu'à présent reçu le BN 52021 et la tolérance clinique et biologique s'est avérée excellente ; les rares effets secondaires observés ont été un hoquet, de la somnolence et des nausées.

Pour juger de l'efficacité de ce médicament, il est nécessaire que certaines informations codées vous concernant soient mises sur support informatique, votre nom ne figurant pas dans ces données. Il est bien entendu que vous pouvez refuser cette informatisation, à tout moment, et que vous pouvez demander communication des données vous concernant.

Nous vous remercions et vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos sentiments dévoués.

INSTITUT HENRI BEAUFOUR

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e), Madame, Mademoiselle, Monsieur

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

 (3 premières lettres du nom)

Prénom : _____

certifie avoir donné mon consentement libre et éclairé à mon inclusion dans l'étude, après avoir reçu les explications sur le déroulement, les bénéfices escomptés et les inconvénients éventuels, par le Docteur _____.

J'ai également la possibilité de sortir de cette étude à tout moment, sans justification.

Fait à _____, le

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

Signature :

Je soussigné(e), _____, certifie avoir expliqué la nature et le but de l'étude

à Madame, Mademoiselle, Monsieur :

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

 (3 premières lettres du nom).

Fait à _____, le

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

Signature :

3.2 - PROTOCOLE ANESTHESIQUE

- La prémédication par morphinique 0,02 mg/kg IM et flunitrazépam 0,02 mg/kg IM a été administrée une heure avant le début de l'intervention.

- L'induction de l'anesthésie générale a été réalisée par l'administration intraveineuse de flunitrazépam 0,03 à 0,06 mg/kg, de fentanyl 30 à 50 mcg/kg et de pancuronium 0,1 mg/kg. (Pavulon^R).

- Après intubation orotrachéale le patient a été ventilé avec un mélange air-oxygène (respirateur Siemens Servo 900 B ou C). Les paramètres ventilatoires ont été ajustés afin d'obtenir la normoxie et la normocapnie.

3.3 - MONITORAGE HEMODYNAMIQUE

Une mesure continue de la pression artérielle a été obtenue par un cathéter dans l'artère radiale gauche, raccordé à un moniteur électronique Hewlet Packard. Une sonde de Swan-Ganz avec fibre optique (Opti-Cath^R d'ABBOTT) pour la mesure continue de la SVO₂ a été introduite par un cathéter par voie jugulaire interne. La température a été surveillée par une sonde oesophagienne et une sonde vésicale.

3.4 - MEDICAMENTS INJECTES

Deux groupes de 15 et 13 patients ont été constitués par tirage au sort. Le médicament ou un placebo ont été administrés suivant une table de randomisation. L'étude a été menée en double aveugle.

Cent vingt milligramme du produit à tester ont été administrés par voie veineuse périphérique avant la canulation vasculaire et l'héparinisation du patient. Une deuxième dose de 120 mg a été injectée avant le déclampage vasculaire. Du fait de la pharmacocinétique du produit, le blocage des récepteurs au Paf a du rester

efficace au moment de l'administration de la protamine. L'héparine a été administrée à la dose de 3 mg/kg avant la canulation des gros vaisseaux, après la réalisation des bourses chirurgicales. Des réinjections de la moitié de la dose initiale ont été pratiquées toutes les heures.

3.5 - PROTOCOLE DE CEC

Le circuit de CEC est formé d'un oxygénateur à bulle (William Harvey H 1700 Bard), d'un kit de tubulures en PVC et silicone (Bio CEC) et d'une pompe à galets à débit continu (COBE).

La CEC est réalisée en hypothermie après héparinisation et réalisation d'une hémodilution grâce à l'amorçage du circuit de CEC avec une solution dont la composition est la suivante :

- Ringer Lactate : 1000 ml
- Glucosé 10 % : 150 ml
- Bicarbonate de sodium 42‰ : 100 ml
- Kcl 10 % : 15 ml
- Sulfate de Magnésium 15 % : 10 ml
- Chlorure de Calcium 10 % : 10 ml
- Phocytan^R 12,54 % : 40 ml
- Pancuronium : 4 mg
- Héparine : 25 mg

La cardioplégie est réalisée par perfusion dans la racine de l'aorte d'un soluté de Ringer Lactate additionné de 2 g de Kcl par litre. Un refroidissement externe du coeur est réalisé par du soluté physiologique glacé.

En fin de CEC l'héparine résiduelle est antagonisée par l'injection intraveineuse périphérique lente de sulfate de protamine à une dose égale aux deux tiers de la dose totale d'héparine administrée.

3.6 - PARAMETRES ETUDIES

3.6.1 - Etude clinique.

- Horaire des mesures et des prélèvements

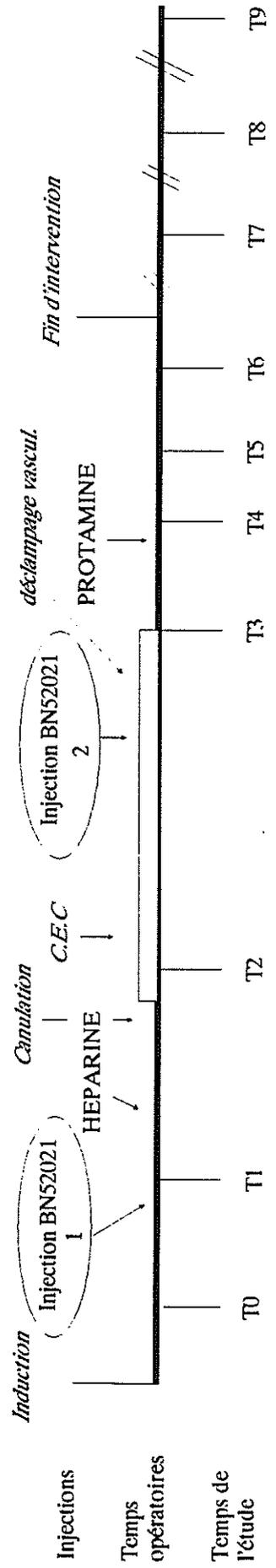
(figure 6)

3.6.1.1 - Temps

- T0 : après induction de l'anesthésie, après sternotomie, canulation des gros vaisseaux et avant la première injection de BN 52021.
- T1 : après injection du BN 52021, (1ère dose) avant l'administration d'héparine et la canulation.
- T2 : deux minutes après le début de la CEC.
- T3 : à l'arrêt de la CEC, après réchauffement, injection de la deuxième dose de BN 52021 et décanulation des gros vaisseaux.
- T4 : immédiatement après l'injection de protamine.
- T5 : quinze minutes après l'injection de protamine.
- T6 : trente minutes après l'injection de protamine.
- T7 : six heures après l'injection de protamine.
- T8 : le lendemain de l'intervention.
- T9 : le surlendemain de l'intervention.

Horaire des mesures et des prélèvements

figure 6



Temps:

- T0 : après induction et avant la première injection de BN 52021
- T1 : après l'injection de BN 52021
- T2 : deux minutes après le début de la C.E.C
- T3 : fin de la C.E.C après la seconde injection de BN 52021
- T4 : après injection de protamine
- T5 : 15 minutes après l'injection de protamine
- T6 : 30 minutes après l'injection de protamine
- T7 : six heures après l'injection de protamine
- T8 : le lendemain de l'intervention
- T9 : le surlendemain de l'intervention

3.6.1.2 - Mesures hémodynamiques

Les mesures effectuées à chaque temps comprennent :

- la fréquence cardiaque,
- les pressions artérielles systémiques (systolique, moyenne, diastolique),
- les pressions pulmonaires (moyennes, systoliques, diastoliques),
- la pression auriculaire droite,
- la pression pulmonaire bloquée,
- le débit cardiaque par méthode de thermodilution (moyenne de trois mesures consécutives),
- la saturation veineuse mêlée en oxygène (SVO₂).

3.6.1.3 - Pertes sanguines

Les pertes sanguines ont été étudiées par analyse du volume de sang recueilli par le récupérateur de sang (Cell Saver 4-Haemonaetics) ainsi que par les pertes sanguines recueillies par les drains pleuraux, médiastinaux et péricardiques à 24 heures et à 48 heures.

3.6.1.4 - Remplissage vasculaire

Le remplissage vasculaire a été étudié par la mesure du volume des perfusions et des transfusions administrées par voie veineuse ou dans le circuit de CEC.

3.6.1.5 - Mesure du temps de saignement

Le temps de saignement a été mesuré la veille de l'intervention, le lendemain (T8) et le surlendemain (T9) par la méthode d'IVY à l'aide d'un scarificateur automatique du type Simplate^R.

3.6.2 - Etude hématologique

3.6.2.1 - Nature des prélèvements

- Numération formule sanguine et taux de plaquettes (NFS plaquettes)
- temps de céphaline activé, taux de prothrombine et fibrinogène (TP, TCA, fib)

3.6.2.2 - Horaire, volume et site des prélèvements

- La veille de l'intervention (J-1) sur voie veineuse périphérique

- . NFS plaquettes, 5 cc

- . TCA, TP, fibrinogène, 5 cc

- 10 cc

- . Première mesure du temps de saignement

- T0 : après mise en place de la Swan-Ganz et stéréonotomie
avant la première dose de BN 52021.

- . Dans l'artère pulmonaire :

- . TP, TCA, fibrinogène 5 cc

- . NFS plaquettes 5 cc

- 10 cc

- T1 : après la première dose de BN 52021 avant l'héparine
dans l'artère pulmonaire

- . Dans l'artère pulmonaire :

- . TP, TCA, fibrinogène 5 cc

- . NFS plaquettes 5 cc

- 10 cc

- T6 : 30 minutes après la fin de l'injection de protamine

. Dans l'artère pulmonaire

NFS plaquettes 5 cc

TP, TCA, fibrinogène 5 cc

10 cc

- T7 : 6 heures après l'injection de protamine

. Dans l'artère pulmonaire

NFS plaquettes 5 cc

TP, TCA, fibrinogène 5 cc

10 cc

- T8 : 24 heures après la fin de la CEC

. Dans l'artère pulmonaire

NFS plaquettes 5 cc

TP, TCA, fibrinogène 5 cc

10 cc

. Deuxième mesure du temps de saignement

- T9 : 48 heures après la fin de la CEC

. Dans l'artère pulmonaire

NFS plaquettes 5 cc

TP, TCA, fibrinogène 5 cc

10 cc

. Troisième mesure du temps de saignement

3.7 - ETUDE STATISTIQUE

Le traitement statistique des résultats est réalisé au moyen d'un logiciel statistique (programme Statgraphics^R d'Uniware).

Les résultats pour chaque groupe sont exprimés par les moyennes (m) et l'erreur moyenne (SEM). Une analyse globale pour comparaison au temps T₀ et entre les deux groupes a été réalisée par une analyse de variance multifactorielle en fonction du temps et du traitement administré (placebo versus BN 52021).

Une analyse temps par temps a été également réalisée :

- Avant administration du produit à tester, les données recueillies ont été comparées selon le traitement administré par une analyse statistique non paramétrique (test de Kruskal-Wallis).

- Après administration du produit, les données ont été comparées temps par temps par analyse statistique non paramétrique de Kruskal-Wallis.

- Après administration de protamine.

Le seuil de significativité est $p < 0,05$.

4 - RESULTATS

4.1 - DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Le groupe placebo et le groupe traité ne présentent pas de différence significative en ce qui concerne l'âge, le poids et le sexe.

Il n'existe pas de différence significative entre le groupe placebo et le groupe traité par BN 52021 en ce qui concerne :

- la durée d'intervention

- la durée de CEC

- le délai entre l'administration de la première dose de BN 52021 et l'administration d'héparine

- le délai entre l'administration de la deuxième dose de BN 52021 et l'administration de protamine.

Les moyennes des doses totales d'héparine et de protamine ne diffèrent pas significativement dans les deux groupes étudiés. Ces résultats sont regroupés dans le tableau 2.

4.4 - ETUDE HEMODYNAMIQUE ET HEMATOLOGIQUE

- Comparaison au temps T0

La comparaison du groupe A et du groupe B après induction de l'anesthésie et avant la première injection du BN 52021 (T0) ne révèle pas de différence significative entre les pressions artérielles systoliques (PAS), moyennes (PAM) et diastoliques (PAD), les pressions auriculaires droites (POD), les pressions artérielles pulmonaires (PAP), les pressions pulmonaires bloquées (PCP), les index cardiaques (IC), les résistances artérielles pulmonaires (RAP), systémiques (RAS) et entre les index de travail du ventricule droit (IWSVD).

Une différence statistiquement significative est observée entre les deux groupes pour les fréquences cardiaques (Fc) ($75,5 \pm 5$ vs $59,8 \pm 5,4$; $p < 0,05$), les index de travail du ventricule gauche (IWSVG) ($26,8 \pm 3,3$ vs $43,6 \pm 3,7$, $p < 0,005$) et entre les saturations veineuses en oxygène (SVO₂) ($72,3 \pm 2,8$ vs $79,6 \pm 3$, $p < 0,005$). Ces résultats sont regroupés dans le tableau 4.

Avant administration du BN 52021 les patients du groupe témoin présentent un taux de fibrinogène plus élevé ($2,6 \pm 0,15$ vs $2,46 \pm 0,16$, $p < 0,05$). Aucune différence n'est mise en évidence pour le temps de céphaline activé (TCA), le taux de prothrombine (TP) (tableau 5), les taux de plaquettes et de globules blancs (tableau 6). Les temps de saignement en pré-opératoire sont comparables entre les deux groupes (tableau 7).

- Comparaison entre les temps T0 et T1

L'administration du médicament ne détermine pas de modifications hémodynamiques significatives. L'administration du placebo s'accompagne d'une chute significative de la POD ($8,4 \pm 1,1$ vs $4,9 \pm 1,1$, $p < 0,05$), des RAS ($40,8 \pm 2,5$ vs $33,4 \pm 2,6$, $p < 0,05$) et d'une augmentation significative de l'index cardiaque ($1,99 \pm 0,37$ vs $3,60 \pm 0,38$, $p < 0,05$). Ces résultats sont regroupés dans le tableau 8.

- Comparaison au temps T1

Après administration du médicament (temps T1) on observe entre les deux groupes une différence significative entre les l'IWSVG ($26,8 \pm 3,3$ vs $43,6 \pm 3,7$, $p = 0,029$) et le taux de fibrinogène ($2,62 \pm 0,15$ vs $2,46 \pm 0,16$, $p = 0,0008$). Ces résultats sont regroupés dans les figures.17 et 26.

L'administration du produit (BN 52021 ou placebo) ne détermine pas de modification des taux de plaquettes et de globules blancs dans l'artère pulmonaire ou l'oreillette gauche (tableau 9).

Les difficultés rencontrées pour la mesure des TCA et des TP ne nous permettent pas d'effectuer une étude statistique fiable.

- Analyse temps par temps

La CEC et l'administration de protamine déterminent des variations significatives hémodynamiques et hématologiques au sein de chaque groupe de patients. Les résultats sont regroupés dans les figures 7 à 27.

En début de CEC (T2) les PAM sont significativement abaissés dans les deux groupes malgré un index cardiaque statistiquement inchangé (figure 9).

En sortie de CEC (T3) les PAM sont statistiquement inchangées dans les deux groupes. Les PAS et PAD sont identiques statistiquement alors que la PAP du

groupe témoin est significativement inférieure aux valeurs observées à T0 (figures 7,8,1). Les PAP s'élèvent statistiquement après CEC de même que les fréquences cardiaques. Les POD sont augmentées dans le groupe traité, les PCP ne sont pas statistiquement modifiées (figures 10,12). Les index cardiaques sont significativement augmentés dans chaque groupe, alors que les RVS sont diminuées et les RVP statistiquement inchangées (figures 13,15,16). Les IWSVD et IWSVG ne varient pas statistiquement (figures 17,18).

Après administration de protamine les PAP sont significativement abaissées 15 et 30 minutes après administration de protamine dans le groupe témoin (figure 11). L'IC du groupe traité est significativement abaissé 30 minutes après l'administration de protamine (T6) (figure 13) mais les PAP ne varient pas significativement. Les RVP sont significativement abaissées 15 minutes après protamine (T5) dans le groupe témoin et augmentées à 30 minutes (T6) (figure 16). Parallèlement les IWSVD sont abaissés 15 et 30 minutes après l'administration de protamine dans le groupe témoin et inchangés dans le groupe traité (figure 18). Enfin, seule la SVO₂ du groupe B est abaissée 30 minutes après la protamine (T6) (figure 19).

En début de CEC une thrombopénie et une leucopénie sont observées dans les deux groupes (tableau 6). Après CEC la thrombopénie observée dans l'oreillette gauche et l'artère pulmonaire persiste (figures 20 et 21). Cependant, une augmentation des globules blancs est observée dans l'artère pulmonaire dans les deux groupes et dans l'oreillette gauche chez les patients traités (figures 22,23).

Après administration de protamine, la thrombopénie observée dans l'artère pulmonaire s'aggrave transitoirement chez les patients du groupe placebo à la différence des patients traités par le BN 52021. Cependant aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes pour ces mêmes paramètres (figure 20).

Un allongement du temps de saignement est observé 24 et 48 heures après CEC. Aucune différence significative n'est notée entre les groupes 24 et 48 heures après CEC (tableau 5 et figure 27).

Aucun patient n'a présenté de réactions sévères à la protamine.

Deux patients, appartenant au groupe témoin, ont présenté une hémorragie postopératoire de cause chirurgicale. Un patient du groupe témoin a présenté une hypertension artérielle pulmonaire sévère en sortie de CEC.

Aucune différence significative n'est retrouvée entre les groupes A et B pour les pertes sanguines calculées, les pertes sanguines recueillies sur le Cell Saver 4 et la diurèse au cours de l'intervention. On ne retrouve pas de différence significative pour les pertes recueillies sur les différents drains chirurgicaux entre les groupes A et B. Les apports peropératoires en culots sanguins et en solutés de remplissage vasculaire ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes étudiés. On ne retrouve aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les apports en culots sanguins et les apports en solutés de remplissage en postopératoire. Ces résultats sont regroupés dans le tableau 3.

5 - DISCUSSION

L'analyse démographique des patients ne révèle aucune différence significative entre le groupe traité et le groupe placebo. Les données chirurgicales sont comparables dans les deux groupes. La durée de CEC et la durée d'intervention ne révèlent pas de différence significative. On retrouve une prédominance non significative de patients du sexe masculin avec un âge moyen de 59 ans ce qui correspond aux moyennes d'âges rapportées par la littérature (70).

Les délais d'administration du produit à tester sont identiques, ce qui souligne la régularité des temps chirurgicaux et de ce protocole.

Les doses d'héparine et de protamine sont superposables dans les deux groupes. Le rapport protamine - héparine est proche de 3/4 dans les deux groupes. Ce rapport correspond aux habitudes du service : la dose de protamine à administrer est calculée en fonction de la dose totale d'héparine administrée et correspond au 3/4 de celle-ci.

Cette façon de faire empirique peut conduire à des surdosages, c'est pourquoi un temps de coagulation global (temps de thrombine) est réalisé après l'administration de protamine afin d'éliminer une hypocoagulabilité qui peut nécessiter une dose de protamine supplémentaire. Keller et coll. (72) ont montré l'existence d'importantes variations individuelles des doses nécessaires pour neutraliser l'héparine. L'utilisation d'une technique de titration de la protamine permet de limiter les doses de protamine, d'autant que Inagaki et coll. (66) ont montré que la protamine peut avoir en elle-même une activité anti-coagulante. Au delà d'une concentration de 50 mcg/ml de plasma de protamine, celle-ci entraîne une augmentation du temps de thromboplastine activée, d'autant plus importante que l'héparine est absente du plasma. Ces auteurs concluent en suggérant que les complexes héparine-protamine inhibent l'effet anticoagulant de la protamine *in vitro* (66). On peut penser alors qu'un excès de protamine peut fausser dans certaines

circonstances, les tentatives d'évaluation de l'activité anticoagulante de l'héparine résiduelle et conduire à l'administration d'un excès de protamine et à la survenue de réactions néfastes de type I de la classification de Horrow (63). D'après De Paulis et coll. (34) la protamine en excès peut former, avec les protéines du plasma, de volumineux complexes circulants responsables des manifestations hémodynamiques.

L'étude statistique permet de mettre en évidence à T0 des différences significatives intergroupes d'index de travail du ventricule gauche et de saturation veineuse mêlé en oxygène. L'index de travail du ventricule gauche est un index calculé permettant d'apprécier la charge de travail du ventricule gauche. Il peut être un reflet de la fonction ventriculaire gauche. Chez le patient anesthésié ayant reçu des drogues anesthésiques et sous ventilation mécanique, l'interprétation de ce paramètre est beaucoup plus difficile. Il en est de même pour la saturation veineuse en oxygène. Ce paramètre reflète l'intensité avec laquelle est mise en jeu la réserve d'extraction périphérique d'oxygène pour que les besoins de l'organisme soit satisfaits. Une diminution de la SVO_2 telle qu'on l'observe au temps T0 dans le groupe traité révèle que les réserves d'extraction périphérique sont entamées dans ce groupe sous l'effet de contraintes métaboliques liées à l'intervention ou à la pathologie cardiaque sous jacente. Une SVO_2 inférieure à 65 p.cent indique qu'à l'état basal les réserves de débit cardiaque et d'extraction d'oxygène sont déjà mise en jeu, mais ce phénomène peut être lié à l'hypocapnie après la mise sous ventilation mécanique. L'hypocapnie déplace en effet vers la gauche la courbe de dissociation de l'hémoglobine. A l'opposé l'élévation de la SVO_2 dans le groupe non traité pourrait être liée à l'induction par un protocole associant flunitrazépam, fentanyl, pancuronium (30).

L'analyse des données exprimées en pourcentage de variation par rapport aux valeurs obtenues au temps T0 devrait permettre de ne pas tenir compte de la différence de réserve myocardique entre les deux groupes.

Au niveau biologique on observe une différence entre les deux groupes en ce qui concerne le taux de fibrinogène. La différence entre les deux groupes bien

que statistiquement significative par analyse non paramétrique reste cependant très faible pour être interprétable.

Aucun effet hémodynamique ou hématologique lié à l'administration du médicament n'a pu être mise en évidence après la première injection de BN 52021. Paradoxalement, il existe, après administration du placebo, une diminution significative de la POD, des RAS et une augmentation significative de l'IC. Ces modifications hémodynamiques surviennent au moment où le chirurgien réalise les bourses au niveau de l'oreillette droite afin de préparer la canulation des veines caves supérieures et inférieures. La stimulation mécanique de l'oreillette droite pourrait s'accompagner d'une libération de facteur atrial natriurétique (90). Ce médiateur libéré sous l'effet d'une stimulation mécanique est responsable d'une vasodilatation directe au niveau des gros vaisseaux artériels et d'une baisse de la précharge par élévation des résistances au retour veineux. Son action peut expliquer la diminution de la POD, des RAS observée dans le groupe placebo. L'amélioration des conditions de charge du ventricule pourrait alors expliquer l'amélioration de l'index cardiaque. Cependant aucune différence de données hématologiques ou hémodynamiques n'est notée entre les deux groupes à l'exception de l'index de travail du ventricule gauche qui reste supérieur chez les patients traités. On peut donc conclure que l'administration du BN 52021 ne détermine pas de modifications hémodynamiques ou hématologiques significatives chez les patients anesthésiés devant subir une chirurgie cardiaque avec CEC.

Après CEC dans le groupe témoin l'augmentation de l'IC et la chute des RAS sont compatibles avec l'efficacité associée du geste chirurgical, de l'hémodilution et probablement des agents inotropes et vasodilatateurs coronariens administrés. L'augmentation des résistances artérielles pulmonaires et de l'index de travail du ventricule droit sont compatibles avec les modifications hémodynamiques déjà observées après CEC.

Dans le groupe traité des modifications analogues de l'index cardiaque et des résistances artérielles systémiques sont observées. Mais si la pression artérielle

pulmonaire est significativement augmentée après CEC les résistances artérielles pulmonaires sont inchangées statistiquement, probablement du fait d'une élévation parallèle des pressions pulmonaires bloquées et de l'index cardiaque. De plus l'index de travail du ventricule droit reste inchangé. Ces éléments hémodynamiques pourraient être en faveur d'une amélioration des conditions de travail du ventricule droit sans modification des conditions hémodynamiques gauches chez des patients prétraités par un antagoniste des récepteurs au Paf. L'existence d'une libération de Paf par les cavités cardiaques après chirurgie cardiaque a été démontrée (99). Le Paf est un puissant vasoconstricteur artériel pulmonaire et possède des propriétés inotropes négatives (4). L'administration d'anti-Paf pourrait constituer alors une solution thérapeutique physiopathologique aux dysfonctions cardiaques droites aiguës observées après CEC.

Dans le groupe témoin après administration de protamine sont observées paradoxalement une chute des PAP, des POD, des PCP. L'index cardiaque initialement augmenté en sortie de CEC retourne à des valeurs identiques aux valeurs préchirurgicales. Ces modifications sont compatibles avec une réaction de type I selon Horrow. Au contraire les patients prétraités avec le BN 52021 présentent une augmentation des RAP alors que les paramètres hémodynamiques mesurés ne varient pas. Une libération pulmonaire de Paf après administration de protamine a été observée chez l'homme (99). L'absence de variation hémodynamique après administration de protamine dans le groupe traité pourrait ainsi apparaître comme un effet protecteur du BN 52021. De plus l'élévation des RAP reste inexplicée d'autant que le BN 52021 bloque théoriquement les effets vasoconstricteurs (artériels et veineux) du Paf associés à la protamine. L'analyse des données en pourcentage de variations par rapport au groupe témoin permettra peut être de résoudre ce qui peut n'être qu'un artéfact statistique. Avant de conclure à la mise en jeu ou non du Paf au cours de la toxicité de la protamine il devient nécessaire de tester l'efficacité hémodynamique de ce produit sur des patients présentant une hypertension artérielle

pulmonaire au cours d'une vasoconstriction pulmonaire sévère liée à la protamine (réaction type III de Horrow).

Cette étude permet de confirmer les phénomènes observés au cours de la CEC dans des études antérieures (87,91). La mise en route du circuit de CEC entraîne une thrombopénie précoce qui persiste jusqu'à 48 heures. Ceci est particulièrement vrai avec les oxygénateurs à bulle comme au cours de cette étude. Nos résultats montrent que le BN 52021 n'entraîne pas d'épargne de plaquettes entre l'entrée et la sortie du circuit de CEC par rapport au groupe placebo.

L'administration de protamine détermine chez les patients témoin une aggravation transitoire à T4 de la thrombopénie induite par la CEC. L'aggravation de la thrombopénie n'est pas statistiquement significative chez les patients traités par le BN 52021. Avant de conclure à l'existence d'un effet protecteur du BN 52021 sur la thrombopénie induite par les complexes héparine-protamine (ou à son absence), il semble nécessaire d'étudier les variations des taux de plaquettes en pourcentage de variation par rapport aux valeurs obtenues en fin de CEC et d'effectuer une analyse statistique différente. Cependant ces résultats corroborent une étude préliminaire effectuée chez le lapin où le BN 52021 protège partiellement et très précocement l'animal de l'effet thrombopéniant des complexes héparine-protamine (98).

Après administration de protamine une libération de paf mise en évidence chez l'homme (99) pourrait être tenue responsable de la survenue de l'aggravation de la thrombopénie observée dans le groupe témoin. L'hypothèse selon laquelle le BN 52021 aurait un effet préventif de la thrombopénie observée après injection de protamine reste à vérifier.

En ce qui concerne les leucocytes on observe, dans cette étude, les modifications habituelles rencontrées au cours de la CEC à savoir une neutropénie relative au début de la CEC suivie d'une hyperleucocytose en fin de CEC après déclampage vasculaire. L'administration de BN 52021 n'a aucun effet préventif pour la survenue de ces phénomènes.

Dans cette étude la neutropénie n'est pas observée après injection de protamine, dans le groupe témoin les taux de leucocytes étant identiques avant et après administration de protamine.

Aucune influence du BN 52021 sur les pertes per et postopératoires n'a pu être mise en évidence. Les pertes sanguines peropératoires ne diffèrent pas entre les deux groupes. Dans cette étude les patients perdent environ 1600 ml de sang en peropératoire et reçoivent 1000 ml de sang sous forme de concentrés globulaires et 750 ml sous forme de sang recyclé. 4500 ml de solutés de remplissage (Ringer Lactate, albumine humaine, gélatine) sont par ailleurs administrés aux patients. Un appareil de récupération lavage du sang (Cell Saver 4^R Haemonetics) permet de recycler le sang perdu par le patient et d'évaluer de façon précise les pertes sanguines peropératoires. Le BN 52021 n'influence pas le volume des pertes opératoires au cours de cette étude. L'hypothèse selon laquelle ce composé par ces propriétés anti paf pourrait avoir un effet d'épargne des plaquettes et donc un effet bénéfique sur les pertes sanguines peropératoires n'est pas vérifié. Il en est de même pour les pertes sanguines postopératoires qui s'élèvent en moyenne à 1640 ml dans le groupe placebo et 1465 ml dans le groupe traité. Les apports de sang et de soluté ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes. Le faible échantillonnage des patients peut être à l'origine de l'absence de détection d'effet d'un médicament lorsque cet effet est faible ou modéré. En effet, l'origine de ces pertes sanguines est très diverse. Elles résultent de causes chirurgicales aussi bien que médicales.

6 - CONCLUSION

Dans cette étude prospective randomisée en double aveugle les effets du BN 52021, un antagoniste du récepteur du paf-acéther ont été étudiés chez les patients devant subir une chirurgie cardiaque sous CEC. L'administration du médicament ne s'accompagne pas de modifications hémodynamiques et hématologiques statistiquement significatives.

Après CEC le comportement hémodynamique des deux groupes de patients est différent. A l'arrêt de la CEC les patients du groupe témoin présentent, en effet, des conditions de charge et de travail du ventricule droit différentes du groupe traité. Ce phénomène est compatible avec un probable effet bénéfique du BN 52021 au niveau de la circulation pulmonaire. Cependant ce médicament n'empêche pas la survenue d'une élévation des pressions artérielles pulmonaires en sortie de CEC. La cause de cette augmentation des pressions artérielles pulmonaires est multifactorielle et ne pourrait être expliquée par la production d'un seul médiateur.

L'administration du BN 52021 ne détermine aucun effet bénéfique vis à vis de la thrombopénie induite par la CEC.

Après administration de protamine les patients du groupe témoin présentent une réaction hémodynamique compatible avec une réaction de type I de Horrow. Chez les patients prétraités par le BN 52021 aucune modification hémodynamique n'est observée. De plus, si l'aggravation de la thrombopénie après administration de protamine est statistiquement significative dans le groupe témoin, elle n'atteint pas le seuil de significativité dans le groupe traité. Ces éléments constituent des arguments en faveur d'une possible mise en jeu physiologique du paf lors de ces effets hémodynamiques et hématologiques induits par le complexe héparine-protamine. Ces données confirment les résultats précédemment observés sur un modèle animal. Compte tenu du fait de l'échantillonnage des patients ces résultats méritent d'être confirmés ou infirmés sur un plus grand collectif de patients et/ou chez des patients présentant des réactions sévères consécutives à

l'administration de protamine. Le paf semble donc être impliqué chez l'homme au cours des réactions hémodynamiques et hématologiques rencontrées au cours de la CEC, mais sa place exacte vis à vis des autres médiateurs déjà impliqués mérite d'être étudiée.

REFERENCES

- 1 - ADNOT S, LEFORT J, LAGENTE V, BRAQUET P,
VARGAFTIG B.
Interference of BN 52021 a paf-acether antagonist with endotoxin
induced hypotension in the guinea pig.
Pharmacol Res Commun, 1986 ; 18 : 197-200.

- 2 - ANDERSEN LW, BACK L, THOMSEN BS, RASMUSSEN JP.
Effect of methylprednisolone on endotoxemia and complement
activation during cardiac surgery.
J Cardiothor Anaesth, 1989 ; 3 : 544-549.

- 3 - BACH JF, LESAURE P.
Le complément.
Immunologie (Collection de la Biologie à la clinique).
Flammarion Medecines Sciences, 1981, correction 1984, p.85-105.

- 4 - BARANES J, HELLEGOUARCH A, LE HAGARAT M,
VIOSSAT I.
The effects of paf-acether on the cardiovascular system and their
inhibition by a new highly specific paf acether receptor antagonist
BN 52021.
Pharmacol Res Commun, 1986 ; 18 : 717-737.

- 5 - BELLON JL, SZEFRNER J, CABROL C.
Coagulation et coeur artificiel.
Masson, Paris, Milan, Barcelone, Mexico, 1989.

- 6 BENVENISTE J, HENSON PM, COCHRANE CG.
Leukocyte-dependant histamine release from rabbits platelets. The
role of IgE, basophils and a platelet-activating factor.
J Exp Med, 1972 ; 136 : 1356-1377.

- 7 - BERTI F, GALLI G, MAGNI F, ROSSONI G, VILLA L,
The ginkgolide BN 52021 protects guinea-pig from lung and heart
anaphylaxis.
in : Braquet P : The role of platelet-activating factor in immune
disorders. New trends lipid mediators.
Res Basel Karger, 1988 ; 2 : 128-144.

- 8 - BEST N, TEISNER B, GRUDZINSKAS J, FISCHER M.
Classical pathway activation during an adverse response to
protamine sulfate.
Br J Anaesth, 1983 ; 55 : 1149-1153.

- 9 - BJORAKER DG, KETCHAM TR.
In vivo platelet response to clinical protamine sulfate infusion.
Anesthesiology, 1982 ; 57 : A7.

- 10 - BOLDT J, KING D, SCHELD HH, HEMPELMANN G.
Lung management during cardiopulmonary bypass : influence on
extravascular lung water.
J Cardiothoracic Anesth, 1990 ; 4 : 73-79.

11 - BRACE LD, FAREED J.

An objective assessment of the interaction of heparin and its fractions with human platelets.

Semin Thromb Hemostas, 1985 ; 11 : 190-198.

12 - BRAQUET P.

The ginkgolides : potent platelet-activating factor antagonists isolated from Ginkgo Biloba L : Chemistry, pharmacology and clinical applications.

Drugs of the Future, 1987 ; 12 : 643-699.

13 - BRAQUET P, PAUBERT-BRAQUET M, BESSIN P, VARGAFTIG B.

Platelet-activating factor : a potential mediator of shock.

Adv Prostaglandin Thromboxane Res, 1987 ; 17 : 822-827.

14 - BRAQUET P, ROLA PLESZCZYNSKI M.

Platelet-activating factor and cellular immune responses.

Immunology Today, 1987 ; 3 : 345-352.

15 - BRAQUET P, TONQUI L, SHEN TY, VARGAFTIG BB.

Perspectives in platelet-activating factor research.

Pharmacol Rev, 1987 ; 39 : 97-145.

16 - BUSSOLINO F, PORCELLINI MG, VARESE L, BOSIA A.

Intravascular release of platelet-activating factor in children with sepsis.

Thromb Res, 1987 ; 48 : 619-620.

- 17 - CAMPBELL FW, GOLDSTEIN MC, ATKINS PC
Management of the patient with protamine hypersensitivity for cardiac surgery.
Anesthesiology, 1984 ; 61 : 761-764.
- 18 - CAPLAN MS, HSUEH W, SUN X, GIDDING SS,
HAGEMAN JR.
Circulatory plasma platelet-activating factor in persistent pulmonary hypertension of the newborn.
Am Rev Respir Dis, 1990 ; 142 : 1258-1262.
- 19 - CARDOSO P, YAMAZAKI F, KESHAVJEE S, SCHAEFERS H.
A reevaluation of heparin requirements for cardiopulmonary bypass.
J Thorac Cardiovasc Surg, 1991 ; 101 : 153-160.
- 20 - CARLET J.
Le choc septique : physiopathologie et principes du traitement.
Rev Prat, (Paris), 1988 ; 38.17 : 1133-1136.
- 21 - CASALS-STENZEL J, HEUER H.
Pharmacology of PAF antagonists.
Prog Biochem Pharmacol, 1988 ; 22 : 58-65.
- 22 - CASTHELY PA, GOODMAN K, FYMAN PN.
Hemodynamic changes after the administration of protamine.
Anesth Analg, 1986 ; 65 : 78-80.

- 23 - CAVAROCCHI NC, ENGLAND MD, SCHAFF HV, RUSSO P, ARSZULAK TA.
Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass : correlation with complement activation.
Circulation, 1986 ; 74 : 111-130.
- 24 - CAVAROCCHI NC, PLUTH JR, SCHAFF HV.
Complement activation during cardiopulmonary bypass : comparaison of bubble and membrane oxygenators.
J Thorac Cardiovasc Surg, 1986 ; 91 : 252.
- 25 - CHAO W, DE BUYSERE M, HANAHAN DJ, OLSON MS.
Identification of receptors for platelet-activating factor in rat kupffer cells.
J Biol Chem, 1989 ; 264 : 13591-13598.
- 26 - CHENOWETH DE, COOPER SW, HUGLI TE, STEWART RW.
Complement activation during cardiopulmonary bypass.
N Engl J Med, 1981 ; 304 : 497-503.
- 27 - CHRISTMAN BW, LEFFERTS PL, BLOIR IA, SNAPPER JR.
Effect of platelet-activating factor receptor antagonism on endotoxin-induced lung dysfunction in awake sheep.
Am Rev Respir Dis, 1990 ; 142 : 1272-1278.
- 28 - COLSON P, GRALLEAU D, SAUSSINE M, ROQUEFEUIL B.
Activation du complément au cours de l'anesthésie.
Ann Fr Anesth Réanimation, 1988 ; 7 : 83.

- 29 - CONZEN PF, HABAZETTL H, GUTMANN R, HOBBAHN J.
Thromboxane mediation of pulmonary hemodynamic responses
after neutralization of heparin by protamine in pigs.
Anesth Analg, 1989 ; 68 : 25-31.
- 30 - CORIAT P.
Nouvelles techniques de monitoring cardiovasculaires mesure
continue per et post-opératoire de la SVO₂.
in : Le risque cardiovasculaire de l'anesthésie.
Arnette, 1990 ; p.87-100.
- 31 - CZER LSC.
Mediastinal bleeding after cardiac surgery : etiologies, diagnostic
considerations and blood conservation methods.
J Cardiothoracic Anaesth, 1989 ; 3 : 760-775.
- 32 - DAVIES G, SOBEL M, SALZMAN E.
Elevated plasma fibrinopeptide A and thromboxane B₂ levels during
cardiopulmonary bypass.
Circulation, 1980 ; 61 : 808-814.
- 33 - DE PALMA L, YU M, Mac INTOSH CL, SWAIN JA.
Changes in lymphocyte subpopulations as a result of cardiopulmo-
nary bypass. The effect of blood transfusion.
J Thorac Cardiovasc Surgery, 1991 ; 101 : 240-244.

- 34 - DE PAULIS R, MOHAMMAD SF, CHIARIELLO L, MOREA M,
OLSEN DB.
The role of plasma proteins in formation of obstructive protamine
complexes.
J Cardiothor Anesth, 1991 ; 5 : 227-233.
- 35 - ELLISON N, EDMUNDS LH, COLMAN RW.
Platelet aggregation following heparin and protamine administra-
tion.
Anesthesiology, 1978 ; 48 : 65-68.
- 36 - ELSTAD MR, STAFFORINI DM, PRESCOTT SM,
Mac INTYRE TM, ZIMMERMAN CA.
Human macrophages secrete platelet-activating factor acetyl
hydrolase.
Chest, 1991 ; 99 : 9-10.
- 37 - ERNST E, HAMMERSCHMIDT DE, BAGGE U, MATRAI A,
DORMANDY JA.
Leukocytes and the risk of ischemic diseases.
JAMA, 1987 ; 257 : 2318-2324.
- 38 - ETIENNE A, HECQUET F, SOULARD C, SPINNEWYN B,
CLOSTRE F, BRAQUET P.
In vivo inhibition of plasma protein leakage and Salmonella.
Enteridis induced mortality in the rat by a specific paf-acether
antagonist BN 52021.
Agents Actions, 1985 ; 17 : 00.

- 39 - FEDDERSEN K, AREN C, GRANERUS G, JAGENBURG R.
Effects of prostacyclin infusion on renal function during cardio-
pulmonary bypass.
Ann Thorac Surg, 1985 ; 40 : 16-19.
- 40 - FEUERSTEIN G, GOLDSTEIN RE.
Effects of PAF on the cardiovascular system.
in : Platelet activating factor and the lipid mediators.
ed. Fred SNYDER. Plenum Press, New York, London, p.403-424.
- 41 - FEUERSTEIN G, LEADER P, SIREN AL, BRAQUET P.
Protective effect of a Paf-acether antagonist BN 52021 in
trichotecene toxicosis.
Toxicol Lett, 1987 ; 38 : 271-274.
- 42 - FEUERSTEIN G, SIREN AL.
Platelet activating factor and shock.
Prog Biochem Pharmacol, 1988 ; 22 : 181-190.
- 43 - FISER WP, FEWELL JE, HILL DE, BARNES RW, READ RC.
Cardiovascular effects of protamine sulfate are dependent on the
presence and type of circulating heparin.
J Thorac Cardiovasc Surg, 1985 ; 89 : 63-70.
- 44 - FLETCHER JR, DISIMONE AG, EARNEST MA.
Platelet activating factor receptor antagonist improves survival
and attenuates eicosanoid release in severe endotoxemia.
Am Surg, 1990 ; 211 : 312-316.

- 45 - FOSSE E, MOLLNES TE, INGVALDSEN B.
Complement activation during major operations with or without cardiopulmonary bypass.
J Thorac Cardiovasc Surg, 1987 ; 93 : 860-866.
- 46- FURUKAWA S.
Constituents of ginko biloba L. leaves.
Sci Papers Inst Phys Chem, Res Tokyo, 1932 ; 19 : 27-38.
- 47 - GIEMBYCZ MA, KROEGEL C, DENT G, BARNES PJ.
Platelet activating factor and other antagonists stimulate thromboxane biosynthesis in guinea pig eosinophils.
Am Rev Resp Dis, 1990 ; 141 : A216.
- 48 - GLOCK Y, PHAM HUU CHAN H, LASSERRE B,
NAVARRO-DELMASURE C, PHAM HUU CHANH A.
The cardiac release of prostacyclin, thromboxane A₂ and anti-thromboxane synthetase factor during the cold ischaemic cardiac arrest.
J Cardiothor Anesth, 1990 ; 4 : 39.
- 49 - GODFROID JJ, HEYMANS F.
Chemistry of PAF antagonists.
Prog Biochem Pharmacol, 1988 ; 22 : 25-34.

- 50 - GUINOT P, SUMMERHAYES C, BONVOISIN B.
Paf and allergic diseases in humans.
in : Braquet P : The role of platelet-activating factor in immune disorders.
New Trends Lipid Mediators Res Basel Karger, 1988 ; 2 : 118-127.
- 51 - HAEFFNER-CAVAILLON N, KAZATCHKINE MD.
Induction de la synthèse d'interleukine-1. Un nouveau critère de biocompatibilité des circuits extracorporels.
Presse Médicale, 1991 ; 20 : 797-801.
- 52 - HAMASAKI Y, MOJARAD M, SAGA T, TAI H, SAID SI.
Platelet activating factor raises airway and vascular pressures and induces edema in lungs perfused with platelet-free solution.
Am Rev Respir Dis, 1984 ; 129 : 742-746.
- 53 - HENDERSON WR.
Eicosanoids and platelet-activating factor in allergic respiratory diseases.
Am Rev Respir Dis, 1991 ; 143 : 586-590.
- 54 - HENSON PM.
Paf-A perspective.
Am J Respir Cell Mol Biol, 1989 ; 1 : 263-265.
- 55 - HEWSON JR.
Perfusion characteristics during cardiopulmonary bypass and subsequent changes in alveolar arterial oxygen tension gradients.
Anesth Analg, 1978 ; 57 : 298-302.

56 - HEWSON JR, SHAW M.

Continuous airway pressure with oxygen minimizes the metabolic lesion of "Pump lung".

Can Anaesth Soc J, 1983 ; 30 : 37-47.

57 - HIRSH J.

Heparin.

N Engl J Med, 1991 ; 324 : 1565-1574.

58 - HONDA Z, NAKAMURA M, MIKI I, MINAMI M,
WATANABE T.

Cloning by functional expression of platelet-activating factor receptor from guinea-pig lung.

Nature, 1991 ; 349 : 342-346.

59 - HORROW JC.

Adverse reaction to protamine.

in : Anaphylactoid reactions in Anesthesia.

Int Anesthesiol Clin, 1985 ; 23 : 133-144.

60 - HORROW JC.

Protamine : A review of its toxicity.

Anesth Analg, 1985 ; 64 : 348-361.

61 - HORROW JC.

Thrombocytopenia accompanying a reaction to protamine sulfate.

Can Anaesth Soc J, 1985 ; 32 : 49-52.

- 62 - HORROW JC.
Protamine allergy.
J Cardiothor Anesth, 1988 ; 2 : 225-242.
- 63 - HORROW JC.
Heparin reversal of protamine toxicity : Have we come full circle ?
J Cardiothor Anesth, 1990 ; 4 : 539-542.
- 64 - HOWARD RJ, CRAIN C, FRANZINI DA, HOOD I, HUGLI TE.
Effects of cardiopulmonary bypass on pulmonary leukostasis and complement activation.
Arch Surg, 1988 ; 123 : 1496-1501.
- 65 - HULTKVIST-BENGTSSON U, ARDERSON GP, MARLEY J.
Intrathoracic accumulation of in-labeled neutrophils in guinea pigs in response to Paf.
J Appl Physiol, 1991 ; 70 : 2368-2377.
- 66 - INAGAKI M, GOKO K, KATAYAMA H, BENSON KT,
GOTO H, ARAKAWA K.
Activated partial thromboplastin time-protamine dose relation in the presence and absence of heparin.
J Cardiothor Anaesth, 1989 ; 3 : 734-736.
- 67 - ISETTA C, ROUL C, SAMAT C, KOTAICHE M, JOURDAN J.
Platelet aggregation during cardio pulmonary bypass with fibre oxygenator.
J Cardiothor Anesth, 1990 ; 4 : 43.

- 68 - JACQUES LB.
A study of the toxicity of the protamine, salmine.
Brit J Pharmacol, 1949 ; 4 : 135-144.
- 69 - JONES HM, MATTHEWS V, VAUGHAM RS, STARK JM.
Cardiopulmonary bypass and complement activation.
Anesthesia, 1982 ; 37 : 629.
- 70 - JONES DK, LUDDINGTON R, HIGENBOTTAM TW,
SCOTT J.
Changes in factor VIII proteins after cardiopulmonary bypass in
man suggest endothelial damage.
Thromb Haemost, 1988 ; 60 : 199-204.
- 71 - JONES EL, WEINTRAUB WS, CRAVER JM, GUYTON RA,
COHEN CL.
Coronary bypass surgery : Is the operation different today ?
J Thorac Cardiovasc Surg, 1991 ; 101 : 108-115.
- 72 - KEELER JF, HANSBRO SD, SHAH MV.
Protamine - What dose ?
J Cardiothor Anesth, 1990 ; 4 : 41.
- 73 - KIM YD, MICHALIK R, LEES DE, JONES M.
Protamine induced arterial hypoxaemia : the relationship to hypoxic
pulmonary vasoconstriction.
Can Anaesth Soc J, 1985 ; 32 : 5-11.

- 74 - KIRKIN JK, WESTABY S, BLACKSTON EH, KIRKLIN JW.
Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass.
J Thorac Cardiovasc Surg, 1983 ; 86 : 845-857.
- 75 - KNUDSEN FK, ANDERSEN LW.
Immunological aspects of cardiopulmonary bypass.
J Thorac Cardiovasc Surg, 1990 ; 4 : 245-258.
- 76 - KOFISKY ER, JULIA PL, BUCKBERG GD, QUILLEN JE,
ACAR C.
Studies of controlled reperfusion after ischemia.
J Thorac Cardiovasc Surg, 1991 ; 101 : 350-359.
- 77 - KRONENFELD MA, GARGUILO R, WEINBERG P,
GRANT G, THOMAS SJ, TURNDORF H.
Left atrial injection of protamine does not reliably prevent
pulmonary hypertension.
Anesthesiology, 1987 ; 67 : 578-580.
- 78 - KUITUNEN AH, SALMENPERA MT, HEINONEN J, RASI VP,
MYLLYLA G.
Heparin rebound : A comparative study of protamine chloride and protamine
sulfate in patients undergoing coronary artery bypass surgery.
J Cardiothor Anaesth, 1987 ; 1 : 205-209.

- 79 - LEUSCHEN MP, EHRENFRIED JA, WILLETT LD,
SCHROEDER KA, BUSSEY ME.
Prostaglandin F 1 alpha levels during and after neonatal extra-
corporeal membrane oxygenation.
J Thorac Cardiovasc Surg, 1991 ; 101 : 148-152.
- 80 - LEUSINK JA, DENOOIJ EH, AKKERMAN JWN,
WESTENBERG HGN.
Serotonin during and after open heart surgery.
J Cardiothor Anesth, 1990 ; 4 : 38.
- 81 - LEVI R, SHEN TY, YEE SJ, ROBERTSON DA, GENOVESE A,
ISOM OW, KRIEGER KH.
Platelet activating factor : effects on human and guinea pig heart
preparations.
Horizons in platelet activating factor research by M. Winslow and
M. L. Lee, 1987, John Wiley and Sons Ltd.
- 82 - LINDBLAD B, WAKEFIELD TW, WHITEHOUSE WM,
STANLEY JC.
The effect of protamine sulfate on platelet function.
Scand J Thor Cardiovasc Surg, 1988 ; 22 : 55-59.
- 83 - LOCK R, HESSEL II EA.
Probable reversal of protamine reactions by heparin administration.
J Cardiothor Anesth, 1990 ; 4 : 604-608.

- 84 - LOPEZ DIEZ F, NIETO ML, FERNANDEZ-GALLARDO S,
GIJON MA, SANCHEZ CRESPO M.
Occupancy of platelet receptors for platelet-activating factor in
patients with septicemia.
J Clin Invest, 1989 ; 83 : 1733-1740.
- 85 - LOWENSTEIN E, JOHNSTON WE, LAPPAS DG.
Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamine
reversal of heparin.
Anesthesiology, 1983 ; 59 : 470-473.
- 86 - Mc CORMACK DG, BARNES PJ, EVANS TW.
Platelet-activating factor : Evidence against a role in hypoxic
pulmonary vasoconstriction.
Crit Care Med, 1990 ; 18 : 1398-1402.
- 87 - MAMMEN EF, KOETS MH, WASHINGTON BC, WOLK LW.
Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery.
Semi Thromb Hemostas, 1985 ; 11 : 281-292.
- 88 - MARTIN R, Mac KENTY S, THISDALE Y, LAVALLEE P,
TEIJEIRA J.
Hemolysis during cardiopulmonary bypass.
J Cardiothor Anaesth, 1989 ; 3 : 737-740.
- 89 - MASONE R, OKA Y, HONG YW, SANTOS H, FRATER RW.
Cardiovascular effects of right atrial injection of protamine sulfate
as compared to left atrial injection.
Anesthesiology, 1982 ; 57 : A6.

- 90 - MEBAZAA A, PAYEN D.
Le facteur atrial natriurétique.
Ann Fr Anesth Réanim, 1990 ; 9 : 153-168.
- 91 - MEZZANO D, HABASH J, ARANDA E, URZUA J, LEMA G,
IRARRAZABAL MJ, GREBE G.
Consumo de plaquetas y disfuncion plaquetaria durante y después
de la cirugia con circulacion extracorporea.
Sangre, (Barc) 1986 ; 31 : 425-434.
- 92 - MICHAELS IAL, BARASH PG.
Hemodynamic changes during protamine administration.
Anesth Analg, 1983 ; 62 : 831-835.
- 93 - MONTRUCCHIO G, ALLOATTI G, TETTA C, DE LUCA R,
SAUNDERS RN, EMANUELLI G, CAMUSSI G.
Release of platelet-activating factor from ischemic-reperfused rabbit
heart.
Am J Physiol, 1989 ; 256 : H1236-H1246.
- 94 - MOORE FD, WARNER KG, ASSOUSA S, VALERI CR.
The effects of complement activation during cardiopulmonary
bypass.
Surgery, 1988 ; 208 : 95-103.

- 95 - MOREL D, COSTABELLA P, PITTET J.
Adverse cardiopulmonary effect and increased plasma thromboxane concentrations following the neutralization of heparin with protamine in awake sheep are infusion rate dependent.
Anesthesiology, 1990 ; 73 : 415-424.
- 96 - MOREL DR, ZAPOL WM, THOMAS SJ, KITAIN EM,
ROBINSON DR, MOSS J, CHENOWETH DE,
LOWENSTEIN E.
C5a and thromboxane generation associated with pulmonary vaso and broncho-constriction during protamine reversal of heparin.
Anesthesiology, 1987 ; 66 : 597-604.
- 97 - MULLANE KM, WESTLIN W, KRAEMER R.
Activated neutrophils release mediators that may contribute to myocardial injury and dysfunction associated with ischemia and reperfusion.
Am New York Academ Sciences, 1988 ; 524 : 103-121.
- 98 - NATHAN N, LASKAR M, BENVENISTE J, ARNOUX B,
FEISS P. (Abstract)
Potential role of PAF-acether (Paf) in the protamine toxicity.
European Academy of Anaesthesiology 2nd Open Annual Meeting
March 1st 3rd, 1990, Mainz.

99 - NATHAN N, LASKAR M, FEISS P, BENVENISTE P,
ARNOUX B.

Blood paf-acether (paf) modifications during extracorporeal
circulation (ECC) and protamine treatment.

World Conference on lung health supplement Abstracts, volume 141
number 4, April 1990, A765.

100 - NIDORF SM, STURM M, STROPHAIR J, KENDREW PJ,
TAYLOR RR.

Whole blood aggregation, thromboxane release and the lyso
derivative of platelet activating factor in myocardial infarction and
unstable angina.

Cardiovasc Res, 1989 ; 23 : 273-278.

101 - NUTTAL GA, MURRAY MJ, BOWIE W.

Protamine - heparin-induced pulmonary hypertension in pigs :
Effects of treatment with a thromboxane receptor antagonist on
hemodynamics and coagulation.

Anesthesiology, 1991 ; 74 : 138-145.

102 - OLINGER OH, BECKER RM, BONCHEK LI.

Noncarcinogenic pulmonary oedema and peripheral vascular
collapse following cardiopulmonary bypass. Rare protamine
reaction ?

Ann Thorac Surg, 1980 ; 29 : 20-25.

- 103 - ORR MD, RIESTER DE, HULTMAN J.
Complement activation in shed blood : release of C_{3a} et C_{5a}.
Implications for autologus transfusion.
J Cardiothor Anesth, 1989 ; 3 : 85.
- 104 - PARSONS RS, MOHANDAS K.
The effect of histamine-receptor blockade on the hemodynamic responses to protamine.
J Cardiothor Anesth, 1989 ; 3 : 37-43.
- 105 - PEARL R, SLADEN RN, ROSENTHAL MH.
Hematologic effects of cardiac and non cardiac surgery.
J Cardiothor Anesth, 1987 ; 1 : 205-209.
- 106 - PINCKARD RN, LUDWIG JC, McMANUS LM.
Platelet-activating factors.
in : Inflammation. Basic principles and clinical correlates.
ed. Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R., Raven Press,
New York, 1988.
- 107 - PIROTZKY E, BRAQUET P.
Paf-acether and kidney pathology.
Prog Biochem Pharmacol, 1988 ; 22 : 168-170.
- 108 - QUIROGA MM, MIYAGISHIMA R, HAENDSCHEN LC,
GLOVSKY M, MARTIN BA, HOGG JC.
The effect of body temperature on leukocyte kinetics during cardiopulmonary bypass.
J Thorac Cardiovasc Surg, 1985 ; 90 : 91-96.

109 - RADEGRAN K, Mac ASLAN C.

Circulatory and ventilatory effects of induced platelet aggregation
and their inhibition by acetylsalicylic acid.

Acta Anaesthesiol Scand, 1972 ; 16 : 76-84.

110 - RISBERG B, SMITH L, ORTENWALL P.

Oxygen radicals and lung injury.

Acta Anaesthesiol Scand, 1991 ; 35 : 106-118.

111 - ROITT Y, BROSTOFF J, MOLE D.

Le complément. Immunologie fondamentale et appliquée.

Medsi 1985. Wolf Hermann Friedman Gower Medical Publishing.

112 - ROSSI FERRINI PL.

Coagulation problems related to open heart surgery.

Anesthesia for open heart surgery Wiechmann (Vieri) editeur

Int Anaesthesiol Clin, 1976 ; 14 : 103-122.

113 - ROYSTON D, MINTY B, HIGENBOTTOM TW.

The effect of surgery with cardiopulmonary bypass on alveolar
capillary barrier function in human beings.

Ann Thorac Surg, 1985 ; 40 : 139-143.

114 - RYLANDER R, BAIJER L.

Inhalation of endotoxine stimulates alveolar macrophage
production of PAF.

Am Rev Respir Dis, 1987 ; 135 : 83.

115 - SALERNO ML, BARSACCHI R, PELOSI G, BORZONI G,
COMITE C, RUSSO V.

Myocardial vitamine E is consumed during cardiopulmonary
bypass : on indirect evidence of free radicals generation in
human ischemic heart.

J Cardiothor Anesth, 1990 ; 4 : 55.

116 - SCHOTT U, BERSENS O, JAREMO P.

Blood substitution and complement activation.

Acta Anaesthesiol Scand, 1987 ; 31 : 559-566.

117 - SMITH LJ, RUBIN AE, PATTERSON R.

Mechanisms of PAF induced bronchoconstriction in humans.

Am Rev Respir Dis, 1988 ; 137 : 1015.

118 - STAHL RF, FISHER CA, KUCICH U, WEINBAUM G.

Effects of simulated extracorporeal circulation on human
leukocyte elastase release, superoxide generation, and
procoagulant activity.

J Thorac Cardiovasc Surg, 1991 ; 101 : 230-239.

119 - STENMARK KR, JAMES SL, VOELKEL NF, TOEWS WH,
REEVES JT.

Leukotriène C₄ and D₄ in neonates with hypoxemia and pulmonary
hypertension.

N Engl J Med, 1983 ; 309 : 77-80.

120 - STEWART AG; PIPER PJ.

Platelet-activating factor and the cardiovascular system :

Involvement in cardiac anaphylaxis.

Prog Biochem Pharmacol, 1988 ; 22 : 132-140.

121 - STIMLER-GERARD P.

Parasympatic action of platelet activating factor in lung.

Horizons in platelet activating factor research by M. Winslow and

M. L. Lee, 1987, John Wiley and Sons Ltd.

122 - STOW PJ, BURROWS FA.

Anticoagulants in anaesthesia.

Can J Anaesthesia, 1987 ; 34 : 632-649.

123 - STREISAND JB, WONG KC.

Anaesthesia for coronary artery bypass graft.

Br J Anaesth, 1988 ; 61 : 97-104.

124 - TAKANO T, HONDA Z, WATANABE T, UCHIDA S,

SHIMIZU T, KUROKAWA K.

Demonstration of platelet-activating factor receptor in guinea pig
kidney.

Biochem Biophys Res Commun, 1991 ; 177 : 54-60.

125 - TAN F, JACKMAN H, SKIDGEL RA.

Protamine inhibits plasma carboxypeptidase N, the inactivator
of anaphylatoxins and kinins.

Anesthesiology, 1989 ; 70 : 267-275.

- 126 - TANAKA K, TAKAO M, YADA I, YUASA H, KUSAGAWA M,
DEGUCHI K.
Alterations in coagulation and fibrinolysis associated with cardio-
pulmonary bypass during open heart surgery.
J Cardiothor Anaesth, 1989 ; 3 : 181-188.
- 127 - TOUVAY C, PFISTER A, VILAIN B, CARRE C, PAGE CP.
Effect of long-term infusion of platelet-activating factor on
pulmonary responsiveness and morphology in the guinea-pig.
Pulmonary Pharmacology, 1991 ; 4 : 43-51.
- 128 - UEHLINGER J, ALEDORT LM.
Blood product usage in cardiac surgery.
J Cardiothor Anaesth, 1989 ; 3 : 776-784.
- 129 - UTLEY JR, BHATT MA, STEPHENS DB, KELLEY HG Jr.
Reversal of protamine reaction with heparin.
Perfusion, 1986 ; 1 : 63-64.
- 130 - VARGAFTIG B.
Inhibition of the bronchopulmonary effects of platelet activating
factor acether : relevance for physiopathology.
Horizons in platelet activating factor research M. Winslow ML Lee
John Wiley, 1987 : 145-151.
- 131 - VEDDER NB, FOUTY BW, WINN RK, HARLAN JM.
Role of neutrophils in generalized reperfusion injury associated
with resuscitation from shock.
Surgery, 1989 ; 106 : 509-516.

132 - VELDERS AJ, WILDEVUUR CRH.

Platelet damage by protamine and the protective effect of prostacyclin : an experimental study in dogs.

Ann Thorac Surg, 1986 ; 42 : 168-171.

133 - VIDEM V, MOLLNES TE, GARRED P, SVENNEVIG JL.

Biocompatibility of extracorporeal circulation. In vitro comparison of heparin-coated and uncoated oxygenator circuits.

J Thorac Cardiovasc Surg, 1991 ; 101 : 654-660.

134 - WACHTFOGEL YT, KUCICH U, GREENPLATE J, GLUSZKO P, ABRAMS W, WEINBAUM G.

Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation.

Blood, 1987 ; 69 : 324-330.

135 - WAINWRIGHT CL, PARRATT JR, BIGAUD M.

The effects of PAF antagonists on ischemia and reperfusion arrhythmias and ischemia induced platelet aggregation.

Biomed Biochim Acta, 1988 ; 47 : S224-S227.

| | GROUPE PLACEBO | GROUPE TRAITE | P |
|---|----------------|---------------|------|
| | A | B | |
| Age (année) | 59,6 ± 2,1 | 58,8 ± 2,3 | 0,8 |
| Poids (kg) | 71,8 ± 2,2 | 69,5 ± 2,4 | 0,5 |
| Sexe (homme) | 12 | 11 | |
| Sexe (femme) | 3 | 2 | |
| Durée intervention (min) | 282 ± 18,2 | 295,8 ± 19,5 | 0,6 |
| Durée de CEC (min) | 105,4 ± 8,5 | 126,5 ± 9,1 | 0,1 |
| Dose héparine (mg) | 316,6 ± 14,2 | 343,5 ± 15,3 | 0,2 |
| Dose de protamine (mg) | 239,6 ± 9,2 | 260,4 ± 9,9 | 0,13 |
| Délai 1ère dose BN 52021- héparine (min) | 5,1 ± 1,3 | 8,7 ± 1,4 | 0,07 |
| Délai 2ème dose BN 52021-protamine (min) | 52,1 ± 6,5 | 53 ± 7 | 0,9 |

Tableau 2 : Données générales (moyennes ± SEM)

| | GRUPE PLACEBO | GRUPE TRAITE | P |
|--|----------------|----------------|------|
| | A | B | |
| Concentrés globulaires peropératoires (ml) | 1116 ± 162,8 | 1006 ± 169 | 0,65 |
| Solutés peropératoires (ml) | 4372,3 ± 545,6 | 5060,4 ± 566,2 | 0,39 |
| Pertes sanguines peropératoires calculées (ml) | 1684,1 ± 271,2 | 1594,1 ± 281,5 | 0,8 |
| Cell Saver (ml) | 749,8 ± 101,9 | 774,1 ± 105,7 | 0,9 |
| Diurèse (ml) | 750 ± 176 | 1161 ± 18 | 0,1 |
| Concentrés globulaires postopératoires (ml) | 633,3 ± 245,1 | 661,5 ± 263,3 | 0,9 |
| Solutés postopératoires (ml) | 1358 ± 519,8 | 1669,2 ± 558,4 | 0,7 |
| Pertes sanguines postopératoires (ml) | 1669,2 ± 558,4 | 1465 ± 388,1 | 0,75 |

Tableau 3 : Apports et pertes per et postopératoires (moyennes ± SEM)

| | GROUPE PLACEBO GROUPE TRAITE | |
|-----------------------------|------------------------------|--------------|
| | A | B |
| PAS (mmHg) | 114,6 ± 5 | 112,1 ± 5,4 |
| PAD (mmHg) | 69,1 ± 2,8 | 67,9 ± 3 |
| PAM (mmHg) | 84,6 ± 3,7 | 85,3 ± 4 |
| Fc (batt/min) | 75,6 ± 5 | 59,8* ± 5,4 |
| POD (mmHg) | 8,4 ± 1,1 | 4,6 ± 1,2 |
| PAP (mmHg) | 21,5 ± 2 | 13,1 ± 2,1 |
| PCP (mmHg) | 15,06 ± 1,6 | 9,1 ± 1,8 |
| IC (l/min/m ²) | 1,99 ± 0,37 | 2,49 ± 0,41 |
| RAP (UI) | 3,4 ± 0,4 | 1,9 ± 0,5 |
| RAS (UI) | 40,8 ± 2,5 | 35,7 ± 2,8 |
| IWSVG (g.m/m ²) | 26,8 ± 3,3 | 43,6** ± 3,7 |
| IWSVD (g.m/m ²) | 5,8 ± 1,3 | 5 ± 0,8 |
| SVO ₂ (%) | 72,3 ± 2,8 | 79,6* ± 3 |

Tableau 4 : Données hémodynamiques avant CEC et administration du BN 52021

(moyennes ± SEM)

* p < 0,05

** p < 0,005

| | GROUPE PLACEBO GROUPE TRAITE | |
|-------------------|------------------------------|--------------|
| | A | B |
| TCA (secondes) | 59,5 ± 6,7 | 64,5 ± 7,2 |
| TP (%) | 67,5 ± 4,3 | 67,9 ± 4,6 |
| Fibrinogène (g/l) | 2,62 ± 0,15 | 2,17* ± 0,16 |

Tableau 5 : Temps de céphaline activé, taux de prothrombine et de fibrinogène à T0 (moyennes ± SEM).

| Eléments.mm ⁻³ | GROUPE PLACEBO GROUPE TRAITE | |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------|
| | A | B |
| Plaquettes artère pulmonaire | 219,7 ± 10,4 | 207,2 ± 11,1 |
| Plaquettes oreillette gauche | 211 ± 13,4 | 190 ± 16,7 |
| Plaquettes entrée du circuit | 137 ± 6,8 | 119,6 ± 7,6 |
| Plaquettes sortie du circuit | 138,1 ± 7,4 | 119,8 ± 8 |
| Globules blancs artère pulmonaire | 6,3 ± 0,93 | 6,03 ± 1 |
| Globules blancs oreillette gauche | 6,55 ± 0,8 | 6,35 ± 0,99 |
| Globules blancs entrée du circuit | 4,18 ± 0,42 | 3,34 ± 0,47 |
| Globules blancs sortie du circuit | 4,47 ± 0,4 | 4,28 ± 0,43 |

Tableau 6 : Taux plaquettaires et taux leucocytaires à T0 à l'entrée et à la sortie du circuit de CEC (moyennes ± SEM)

| | GROUPE PLACEBO GROUPE TRAITE | |
|-----------------------------------|------------------------------|---------------|
| | A | B |
| Temps de saignement n°1 TS1 (sec) | 286,3 ± 20,8 | 281,1 ± 22,38 |
| Temps de saignement n°2 TS2 (sec) | 454 ± 41,1 | 545 ± 44,12 |
| Temps de saignement n°3 TS3 (sec) | 465,3 ± 37,8 | 504,2 ± 40,6 |

Tableau 7 : Effets du BN 52021 sur le temps de saignement (valeurs moyennes ± SEM)

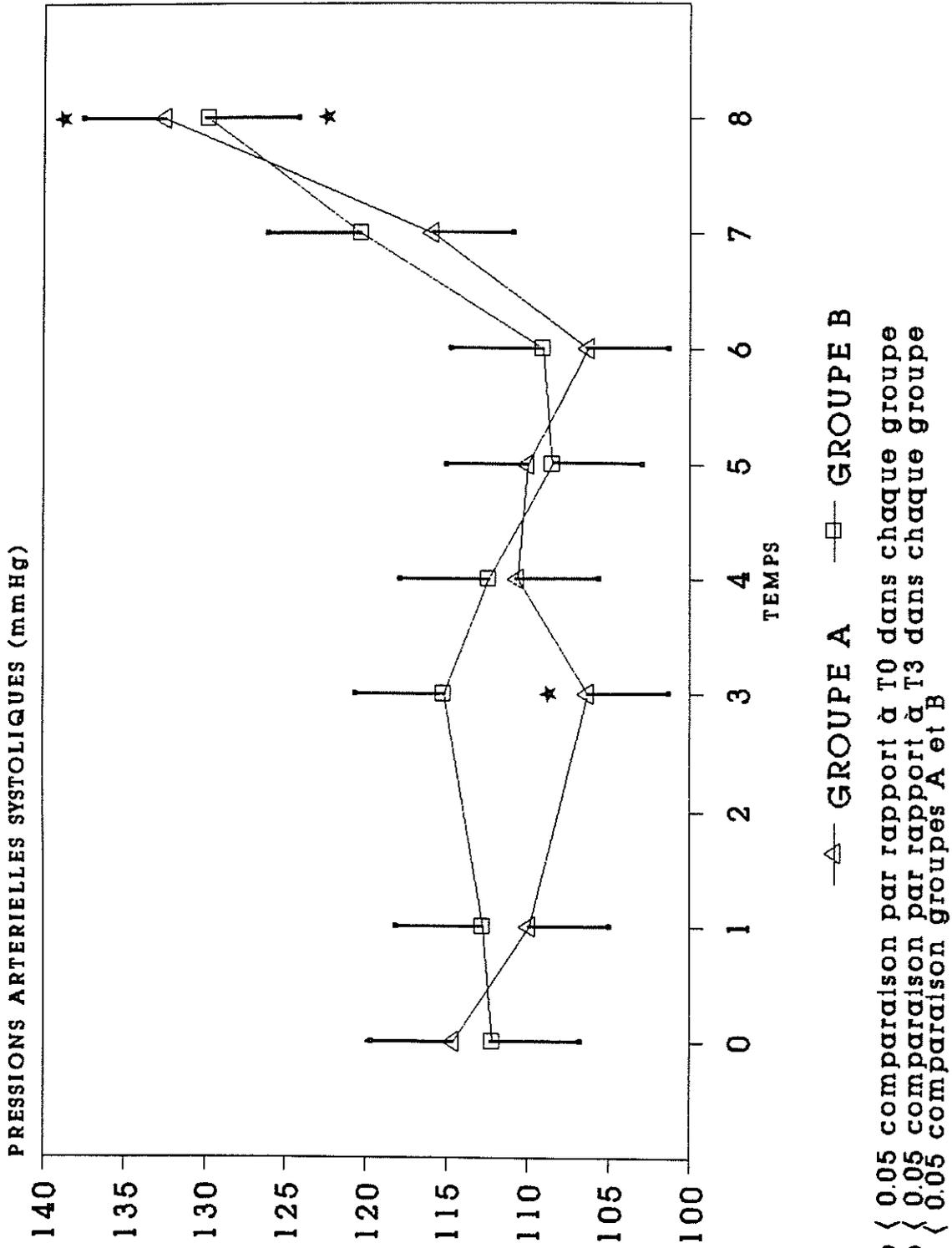
| | GROUPE A | | GROUPE B | |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | T0 | T1 | T0 | T1 |
| PAS | 114,6 ± 5 | 109,9 ± 5 | 112,1 ± 5,4 | 112,7 ± 5,4 |
| PAD | 69,1 ± 2,8 | 65 ± 2,8 | 67,9 ± 3 | 67,6 ± 3 |
| PAM | 84,6 ± 3,7 | 80,4 ± 3,7 | 85,3 ± 4 | 84,5 ± 4 |
| FC | 75,6 ± 5 | 76,9 ± 5 | 59,8 ± 5,4 | 69,8 ± 5,4 |
| POD | 8,4 ± 1,1 | 4,9* ± 1,1 | 4,6 ± 1,2 | 3,9 ± 1,3 |
| PAP | 21,5 ± 2 | 18,8 ± 2,1 | 13,1 ± 2,1 | 13 ± 2,2 |
| PCP | 15,06 ± 1,6 | 13,5 ± 1,7 | 9,1 ± 1,8 | 10,1 ± 1,9 |
| IC | 1,99 ± 0,37 | 3,6* ± 0,38 | 2,49 ± 0,41 | 2,5 ± 0,41 |
| RAP | 3,4 ± 0,4 | 2,9 ± 0,5 | 1,9 ± 0,5 | 1,6 ± 0,5 |
| RAS | 40,8 ± 2,5 | 33,4* ± 2,6 | 35,7 ± 2,8 | 32,1 ± 2,8 |
| IWSVG | 26,8 ± 3,3 | 28,6 ± 3,4 | 43,6 ± 3,7 | 39,8 ± 3,7 |
| IWSVD | 5,8 ± 1,3 | 6,4 ± 1,4 | 5 ± 0,8 | 4,6 ± 0,8 |
| SVO ₂ | 72,3 ± 2,8 | 77,1 ± 2,8 | 79,6 ± 3 | 82,5 ± 3 |

Tableau 8 : Comparaison des données hémodynamiques avant et après administration du médicament * p < 0,05 (moyennes ± SEM).

| Eléments.mm ⁻³ | GROUPE A | | GROUPE B | |
|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | T0 | T1 | T0 | T1 |
| Plaquettes artère pulmonaire | 219,7 ± 10,4 | 213,4 ± 10,4 | 207,2 ± 11,1 | 194,3 ± 11,1 |
| Plaquettes oreillette gauche | 211 ± 13,4 | 207 ± 12,9 | 190 ± 16,7 | 189 ± 15,1 |
| Globules blancs artère pulmonaire | 6,3 ± 0,93 | 6,44 ± 0,93 | 6,03 ± 1 | 6,18 ± 1 |
| Globules blancs oreillette gauche | 6,55 ± 0,8 | 5,94 ± 0,8 | 6,35 ± 0,99 | 6,15 ± 0,9 |

Tableau 9 : Comparaison des taux de plaquettes et de globules blancs entre T0 et T1 (moyennes ± SEM)

Figure 7 :PRESSIONS ARTERIELLES SYSTOLIQUES
(moyennes +/- SEM)



**Figure 8 : PRESSIONS ARTERIELLES DIASTOLIQUES
(moyennes +/- SEM)**

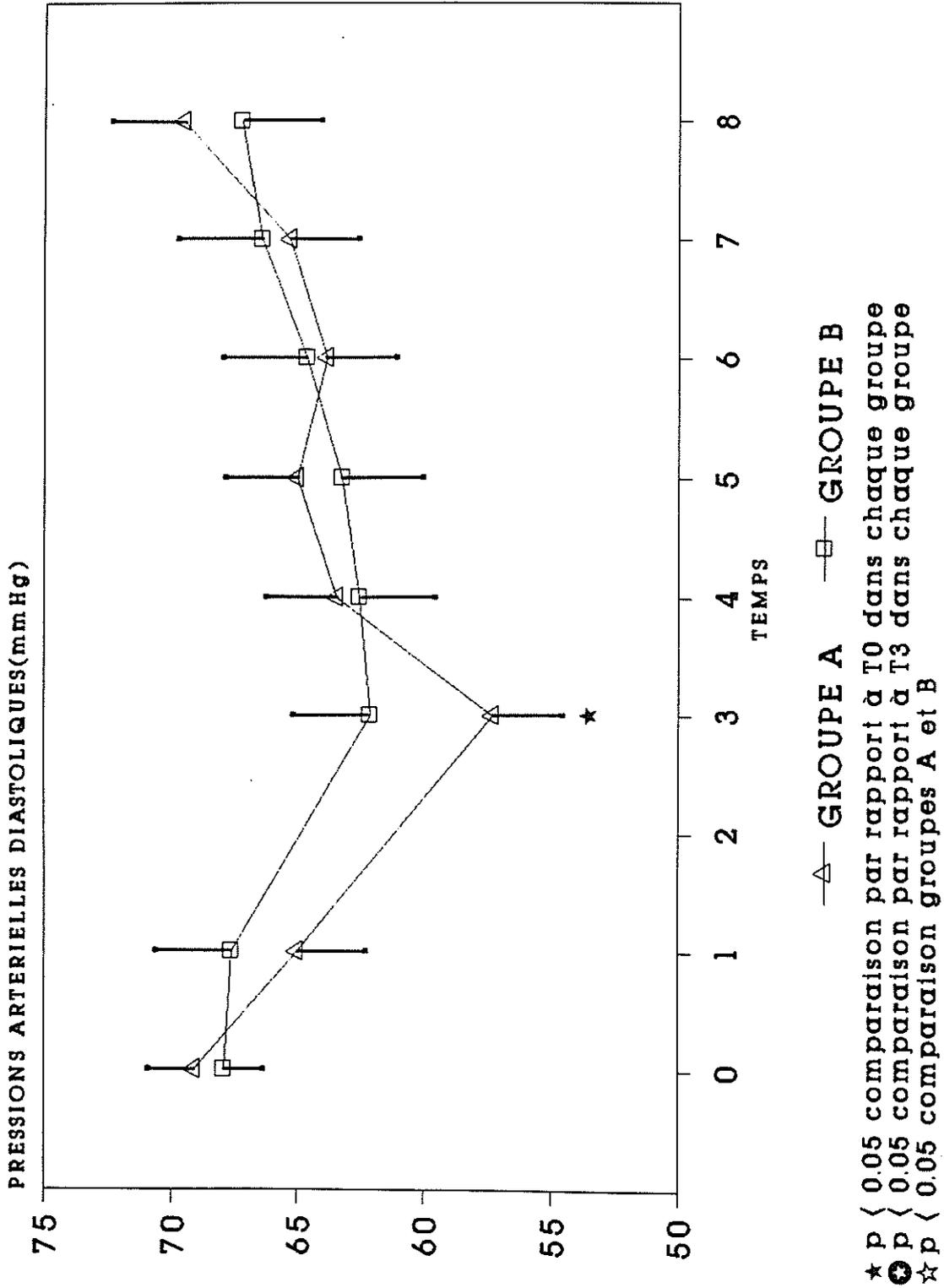
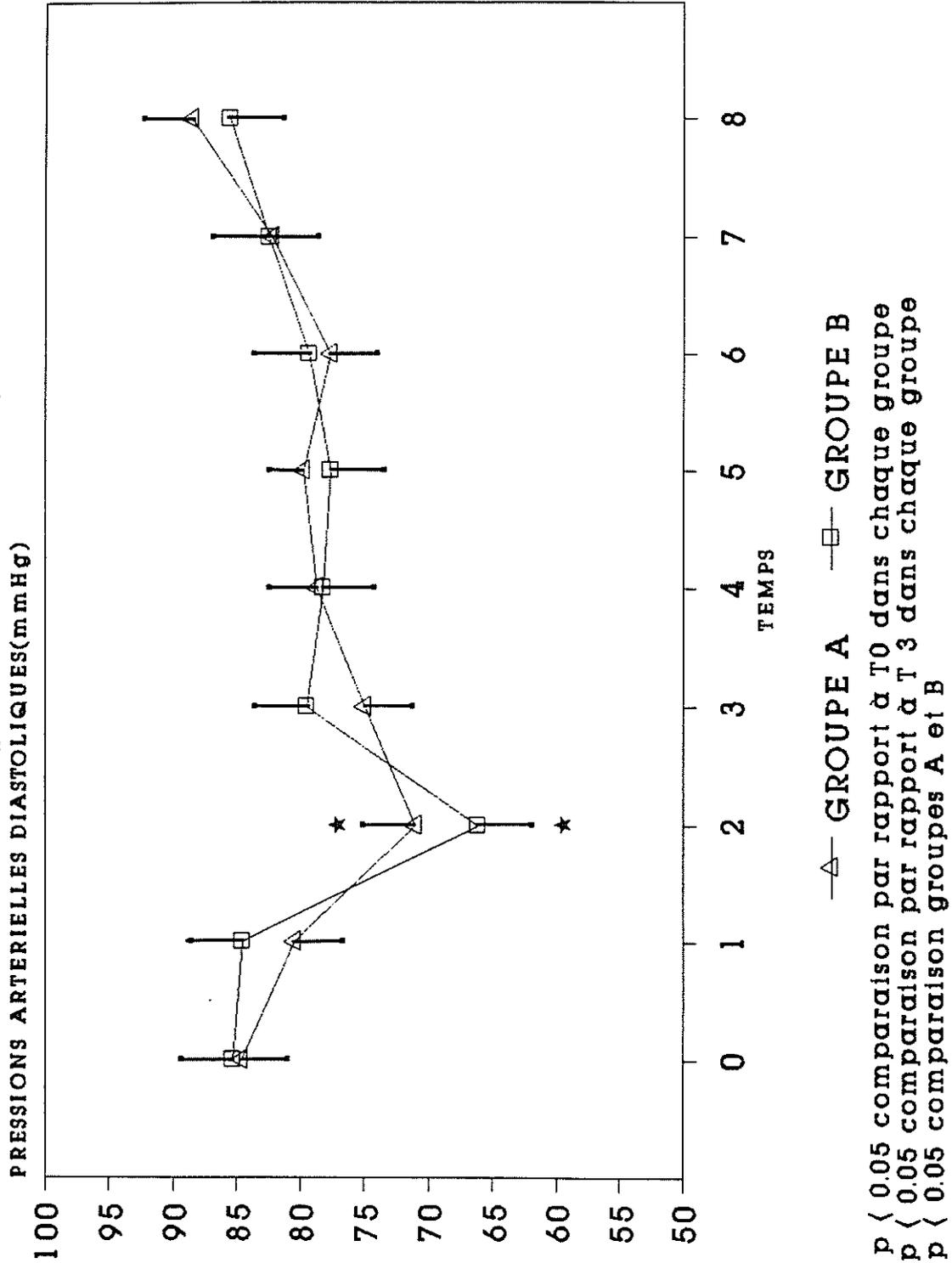
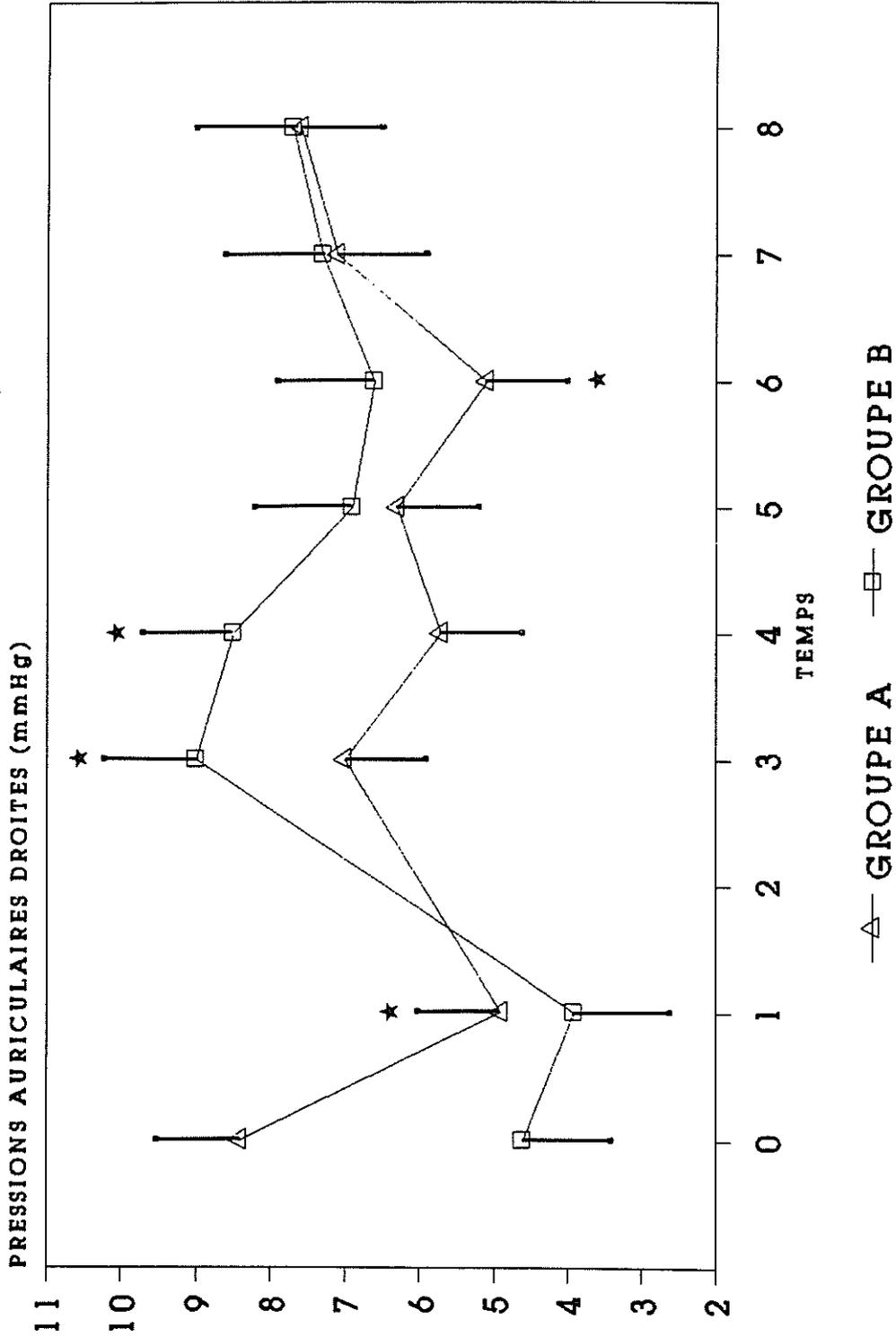


Figure 9 :PRESSIONS ARTERIELLES MOYENNES
(moyennes +/- SEM)

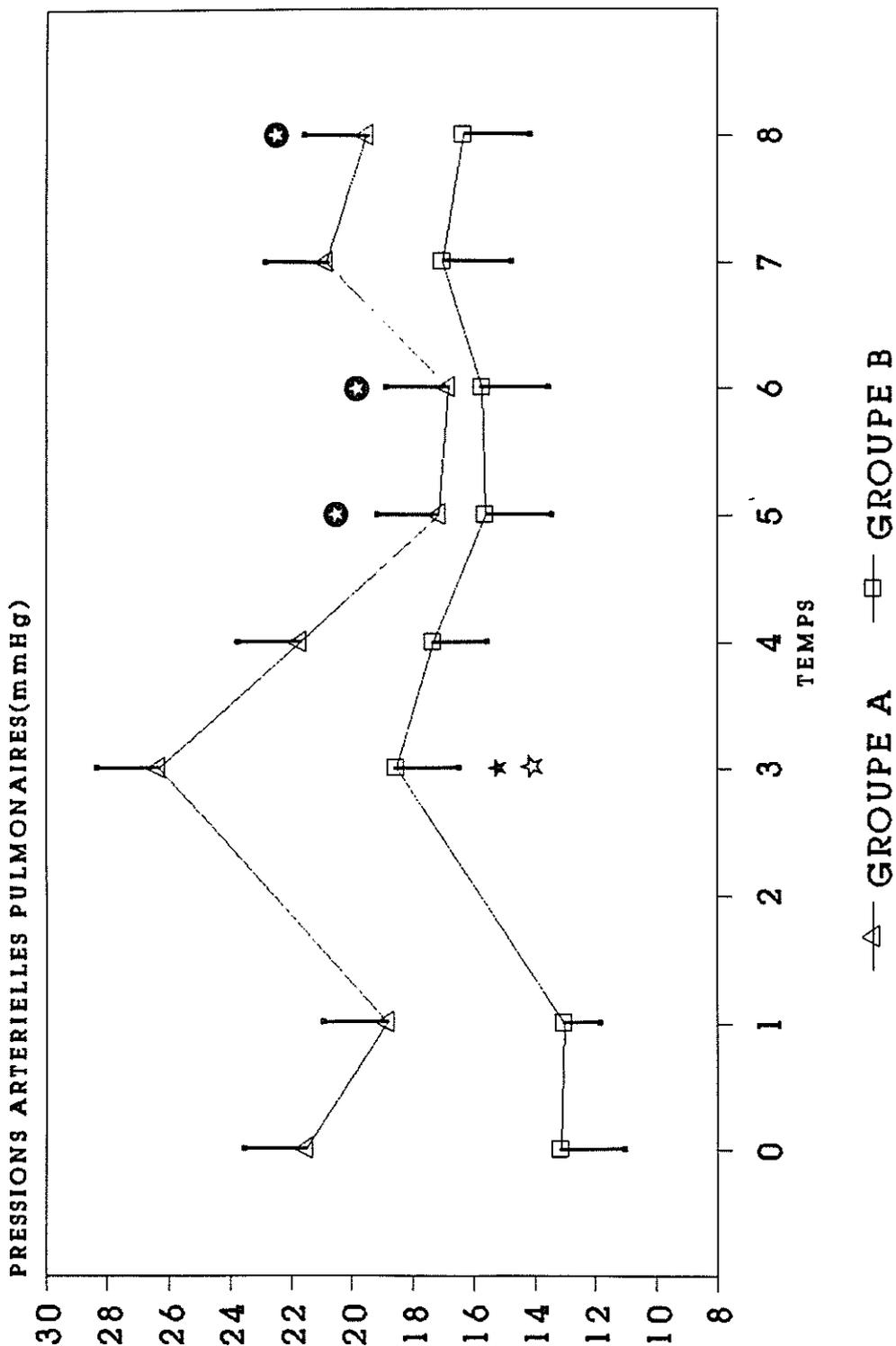


**Figure 10 :PRESSIONS AURICULAIRES DROITES
(moyennes +/- SEM)**



★ p < 0.05 comparaison par rapport à T0 dans chaque groupe
 ● p < 0.05 comparaison par rapport à T3 dans chaque groupe
 ☆ p < 0.05 comparaison groupes A et B à T0

Figure 11 : PRESSIONS ARTERIELLES PULMONAIRES MOYENNES (moyennes +/- SEM)

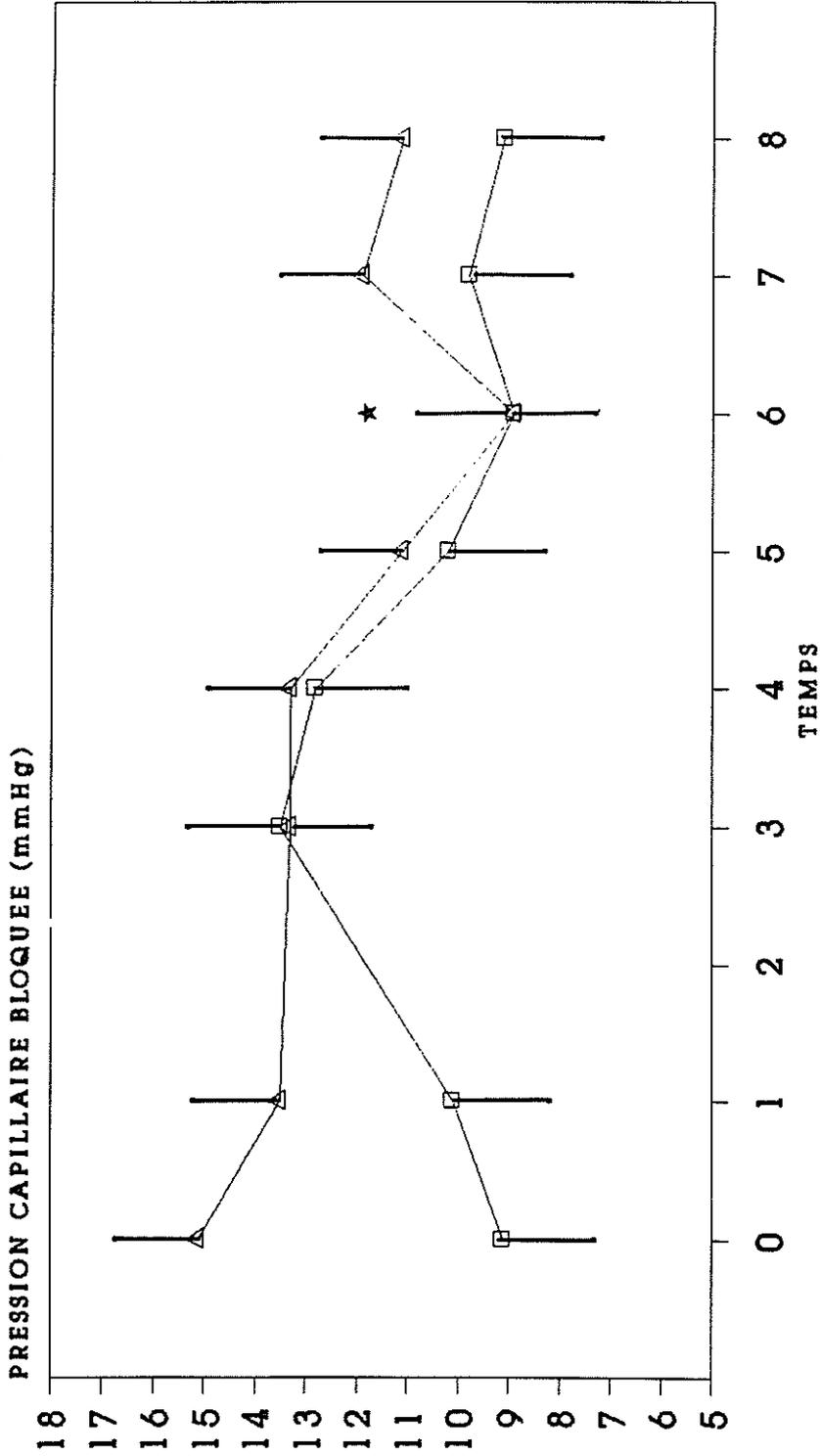


★ p < 0.05 comparaison par rapport à T0 dans chaque groupe

⊙ p < 0.05 comparaison par rapport à T3 dans chaque groupe

☆ p < 0.05 comparaison groupes A et B à T0

Figure 12 : PRESSIONS CAPILLAIRES BLOQUEES
(moyennes +/- SEM)



Moyennes +/- SEM

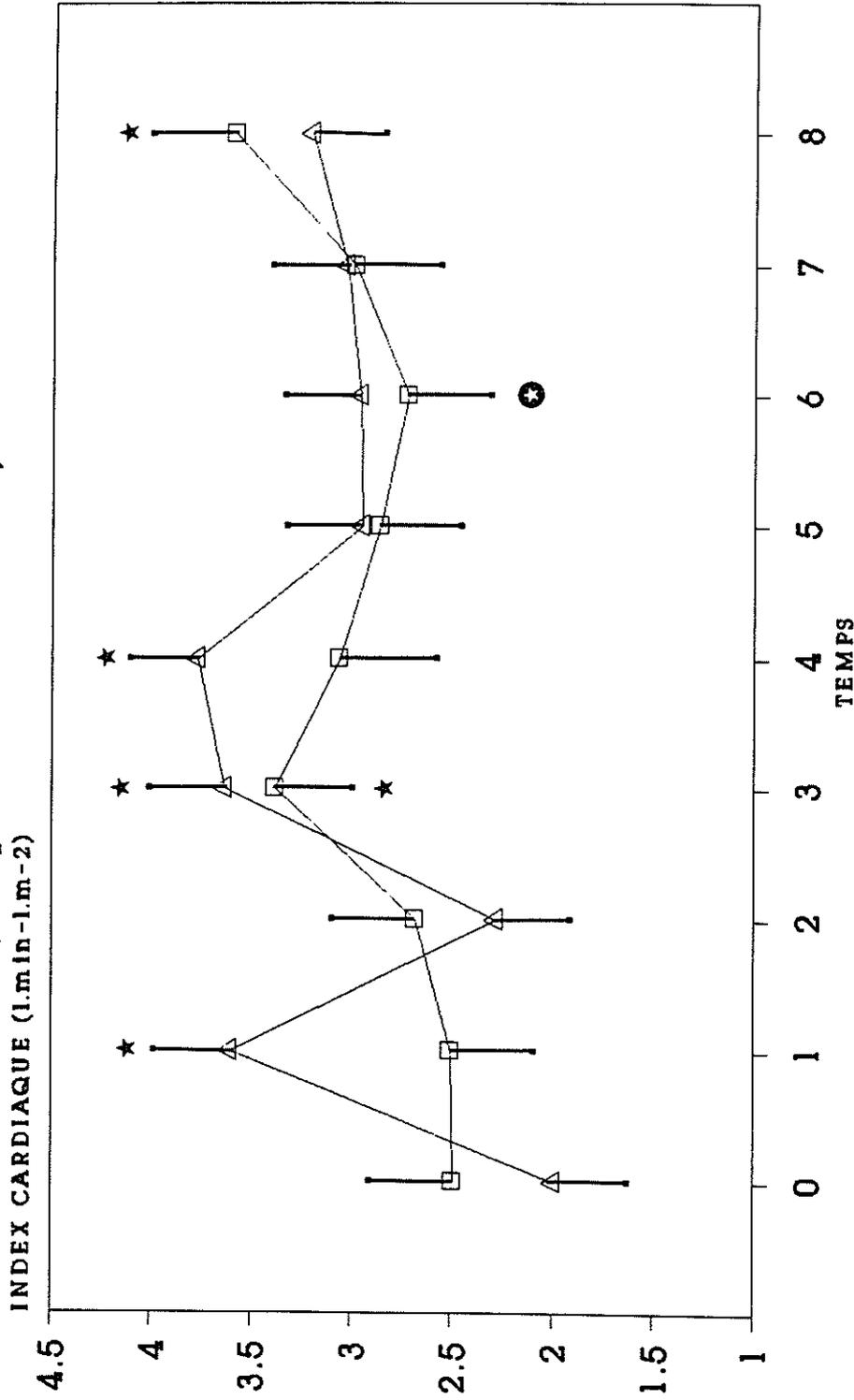
—△— GROUPE A —□— GROUPE B

* p < 0.05 comparaison par rapport à T0 dans chaque groupe

⊙ p < 0.05 comparaison par rapport à T3 dans chaque groupe

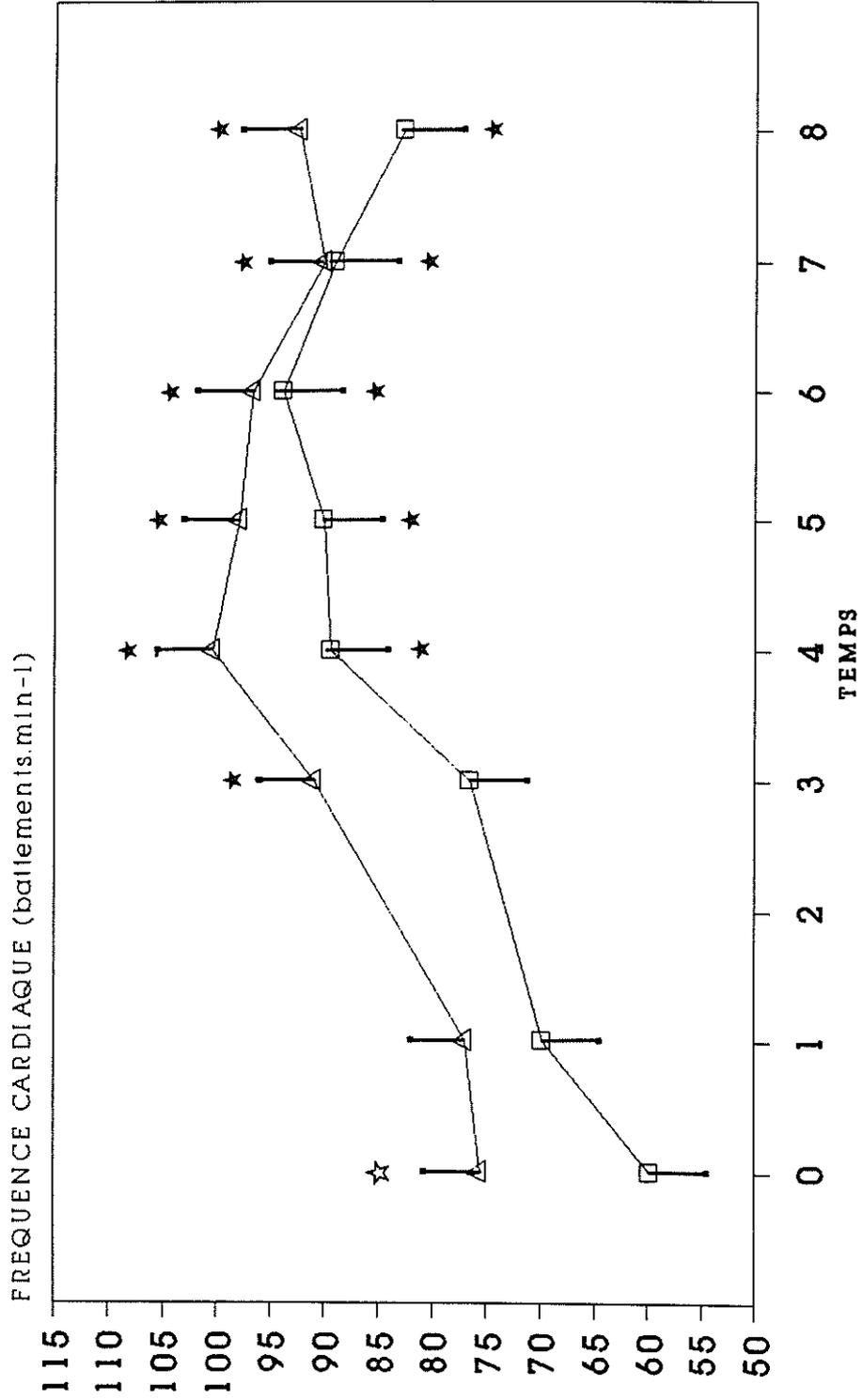
☆ p < 0.05 comparaison groupes A et B à T0

Figure 13: INDEX CARDIAQUES
(moyennes +/- SEM)



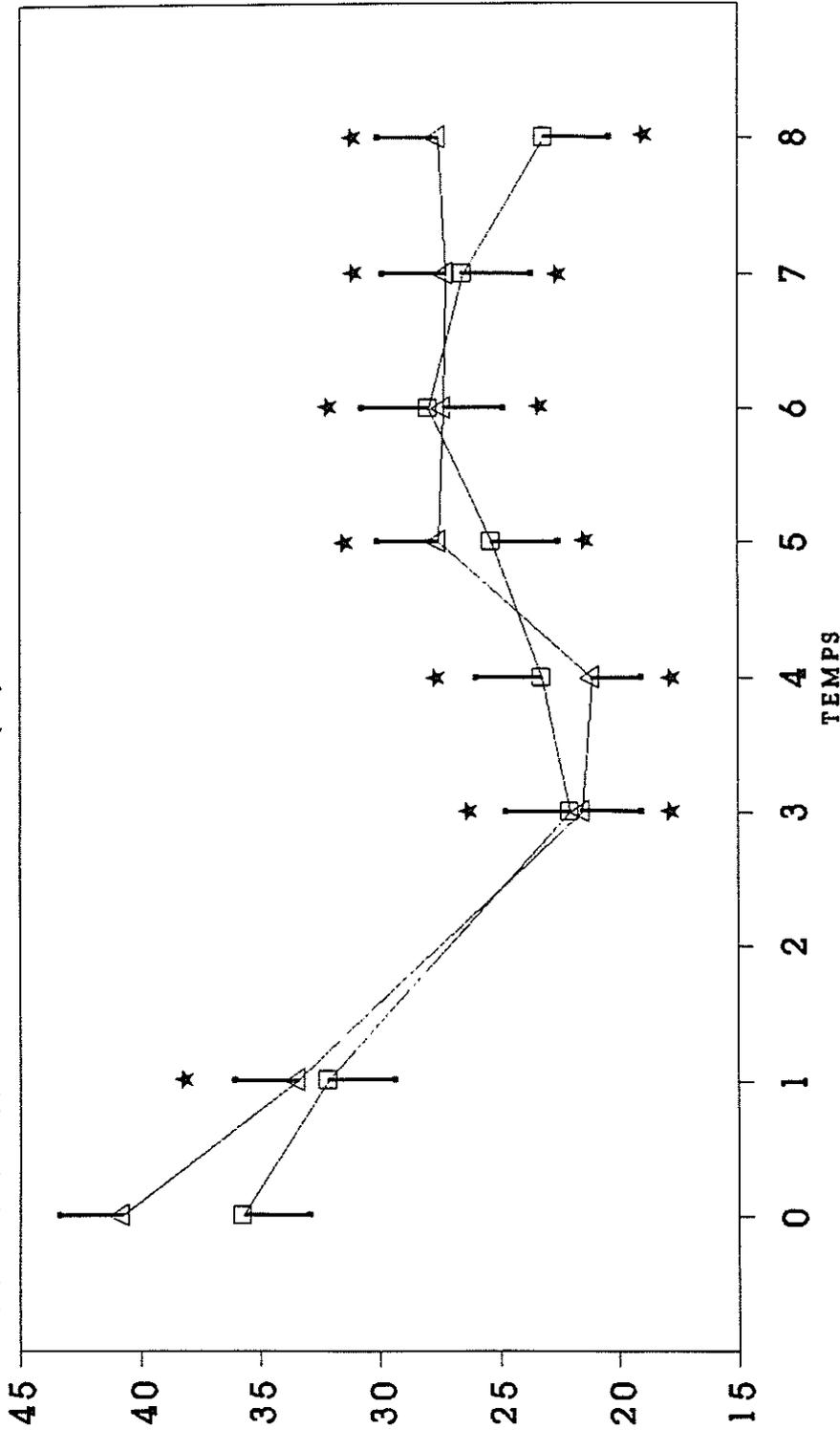
☆ p < 0.05 comparaison par rapport à T0 dans chaque groupe
 ⊙☆ p < 0.05 comparaison par rapport à T3 dans chaque groupe
 ☆⊙ p < 0.05 comparaison groupes A et B à T0

**Figure 14 : FREQUENCES CARDIAQUES
(moyennes +/- SEM)**



▲ GROUPE A □ GROUPE B
 ★ p < 0.05 comparaison par rapport à T0 dans chaque groupe
 ⊙ p < 0.05 comparaison par rapport à T3 dans chaque groupe
 ☆ p < 0.05 comparaison groupes A et B

Figure 15 : RESISTANCES ARTERIELLES SYSTEMIQUES
(moyennes +/- SEM)
 RESISTANCES VASCULAIRES SYSTEMIQUES (UI)



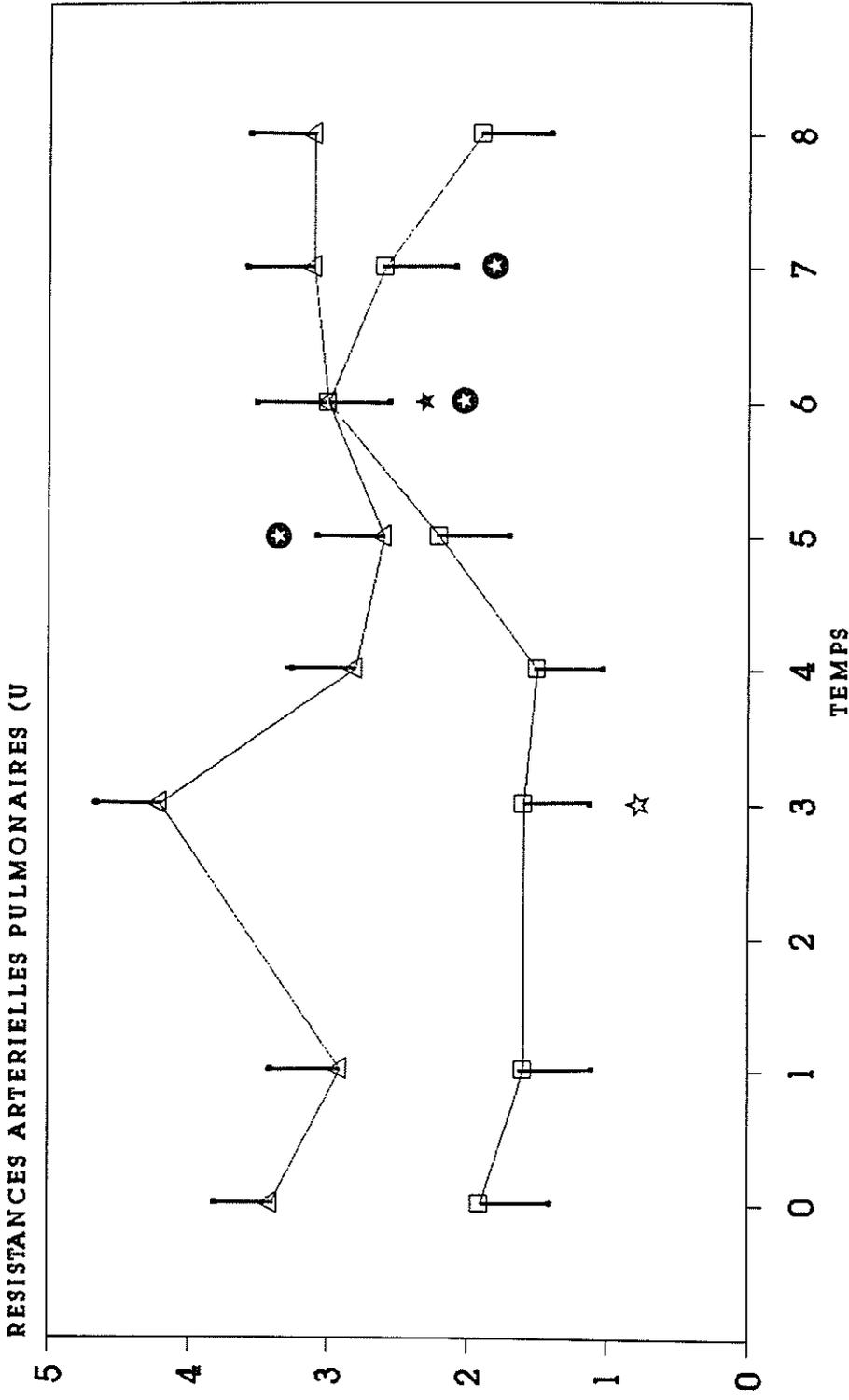
—△— GROUPE A —□— GROUPE B

* p < 0.05 comparaison par rapport à T0 dans chaque groupe

⊙ p < 0.05 comparaison par rapport à T3 dans chaque groupe

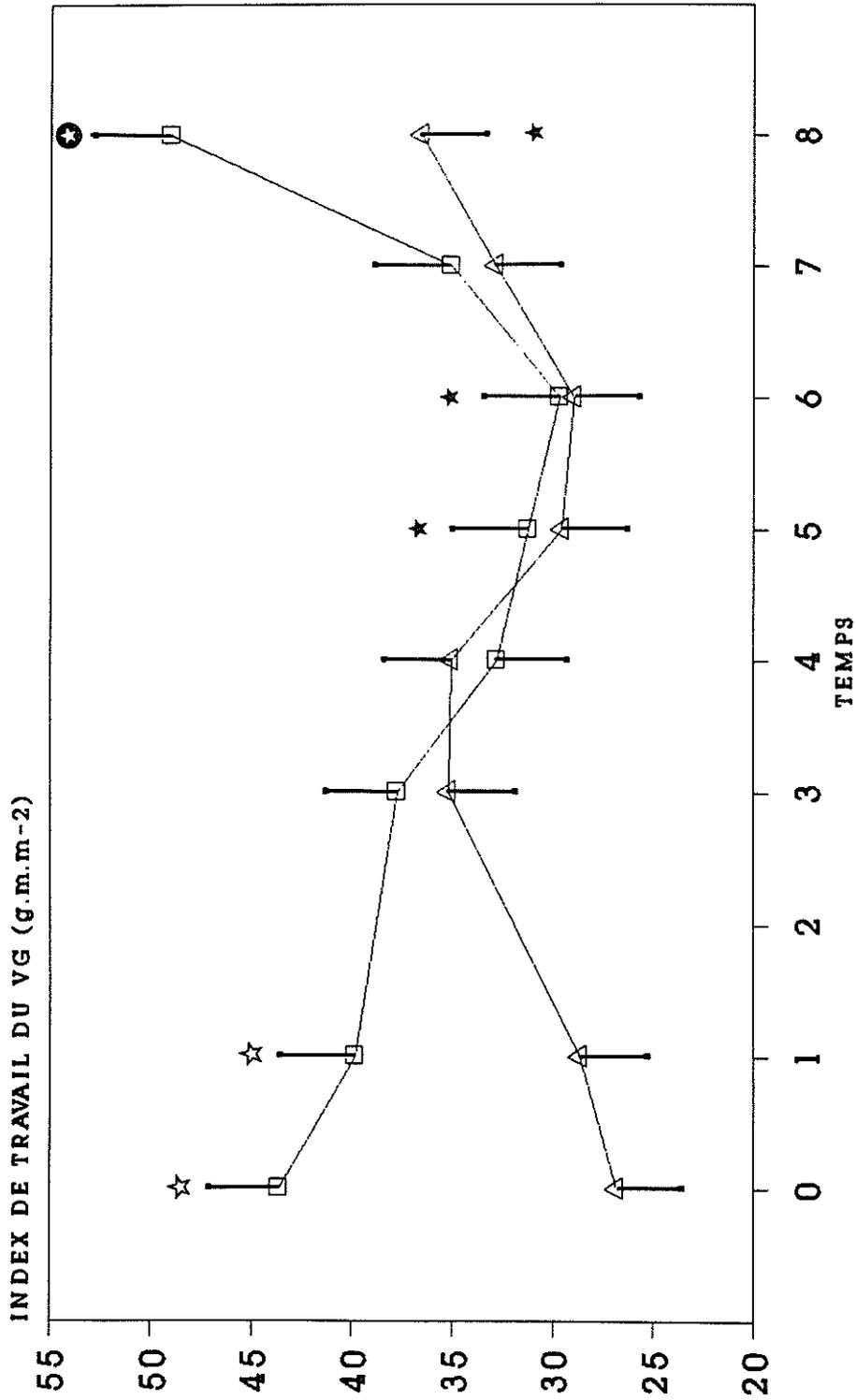
☆ p < 0.05 comparaison groupes A et B à T0

**Figure 16 : RESISTANCES ARTERIELLES PULMONAIRES
(moyennes +/- SEM)**



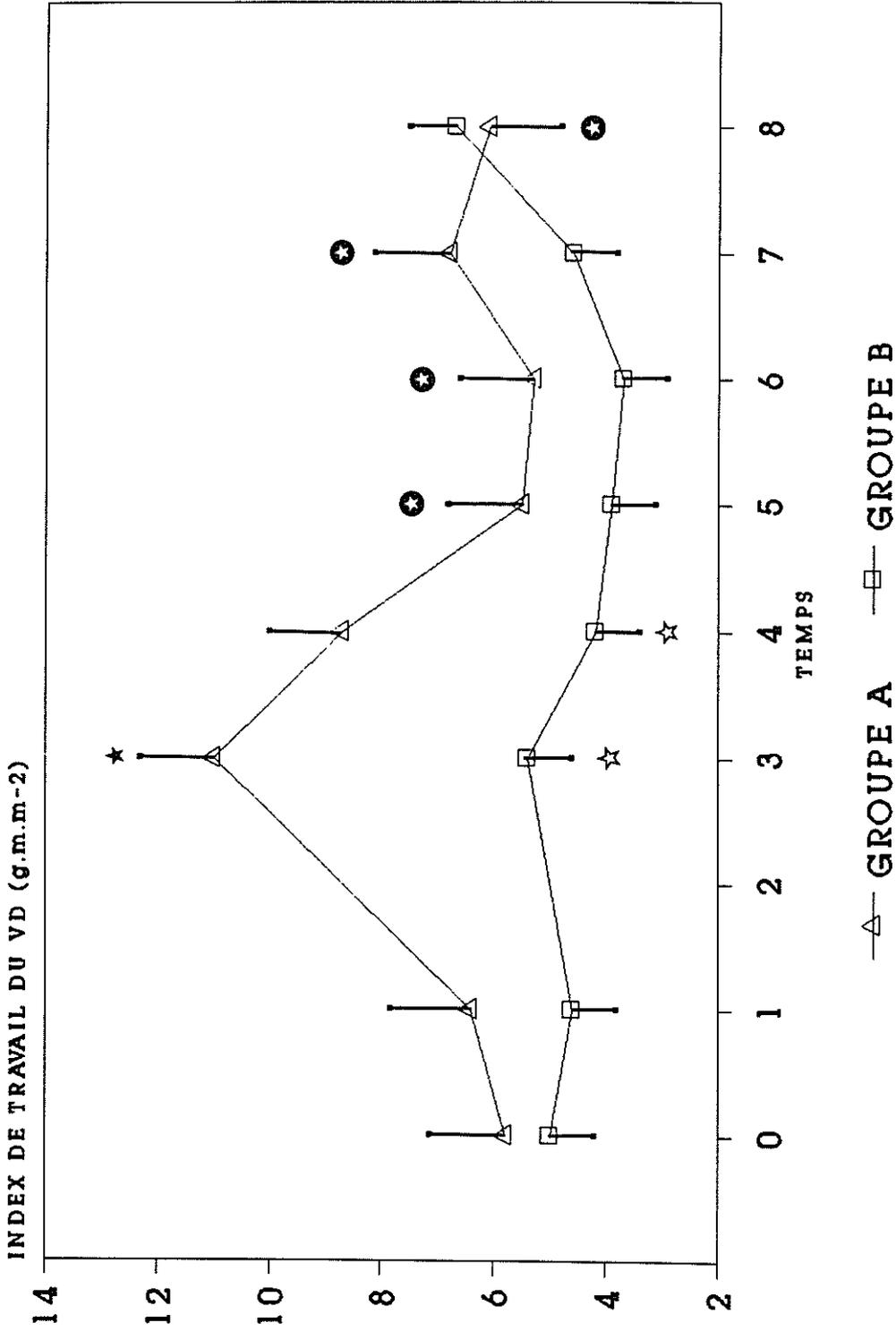
—△— GROUPE A —□— GROUPE B
 ★ p < 0.05 comparaison par rapport à T0 dans chaque groupe
 ● p < 0.05 comparaison par rapport à T3 dans chaque groupe
 ☆ p < 0.05 comparaison groupes A et B à T0

Figure 17 : INDEX DE TRAVAIL DU VENTRICULE GAUCHE
(moyennes +/- SEM)



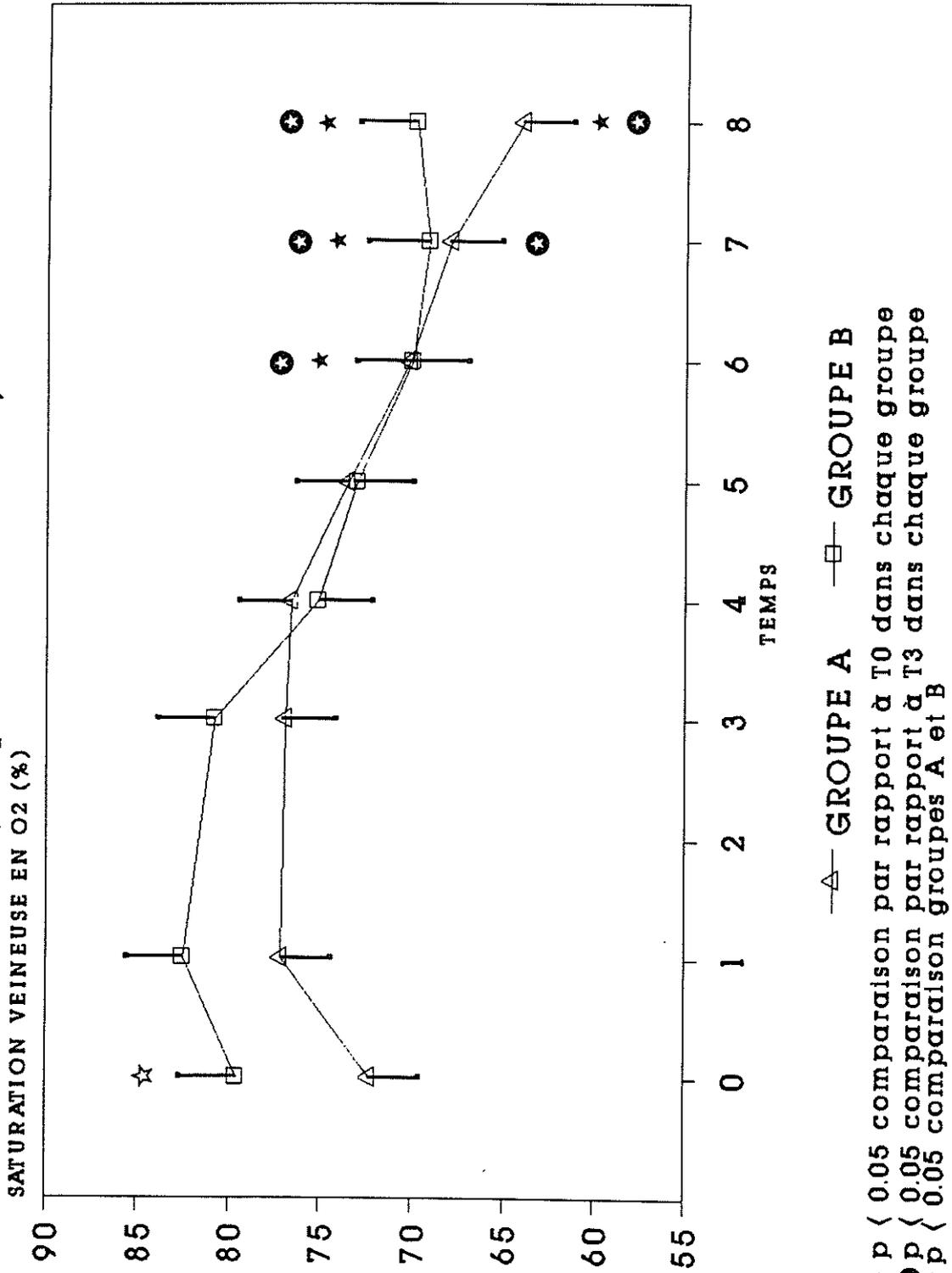
—△— GROUPE A —□— GROUPE B
 ☆ p < 0.05 comparaison par rapport à T₀ dans chaque groupe
 ⊙ p < 0.05 comparaison par rapport à T₃ dans chaque groupe
 ★ p < 0.05 comparaison groupes A et B

Figure 18 : INDEX DE TRAVAIL DU VENTRICULE DROIT
 (moyennes +/- SEM)

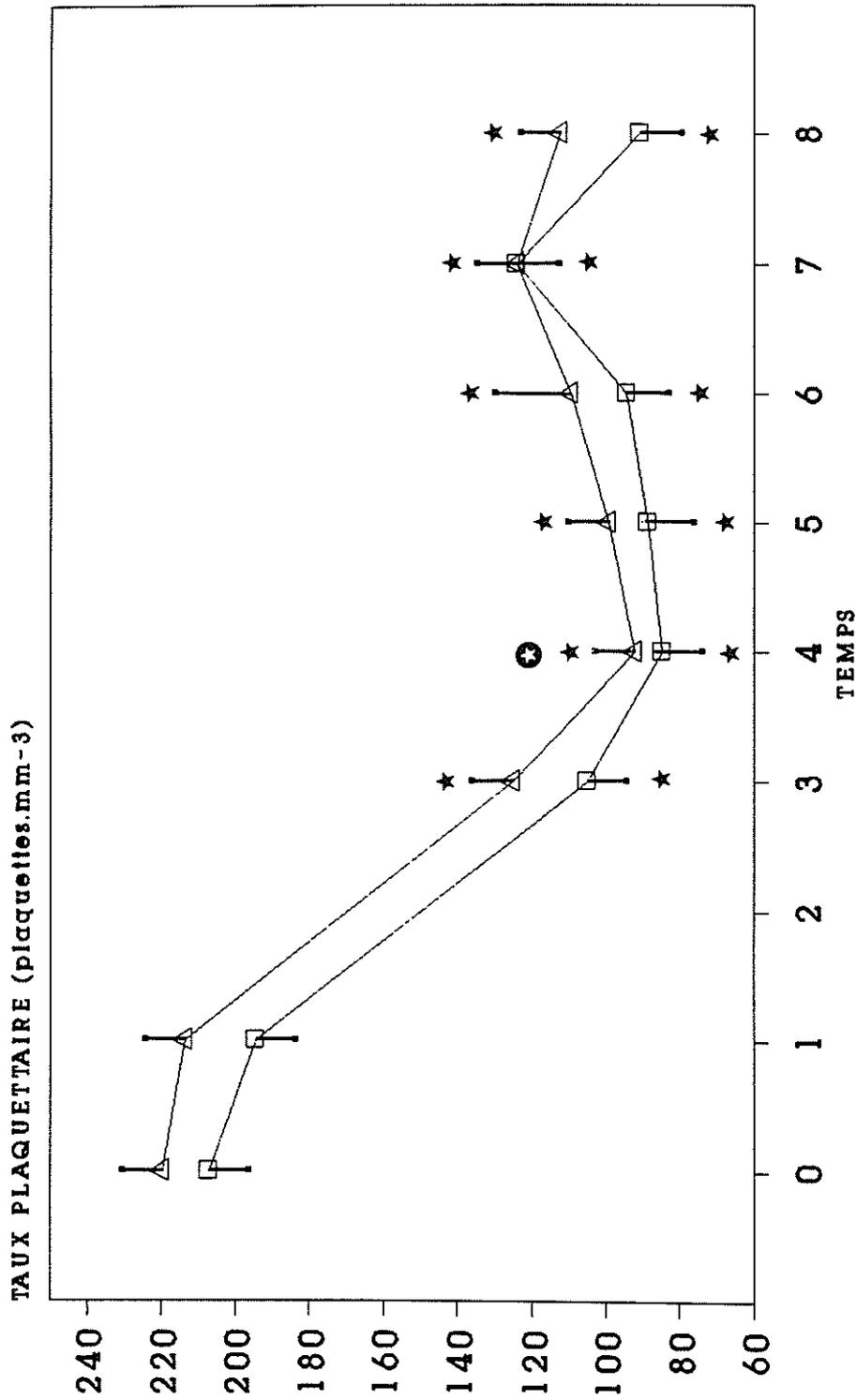


* p < 0.05 comparaison par rapport à T0 dans chaque groupe
 ● p < 0.05 comparaison par rapport à T3 dans chaque groupe
 ☆ p < 0.05 comparaison groupes A et B

Figure 19 : SATURATION VEINEUSE EN OXYGENE
(moyennes +/- SEM)

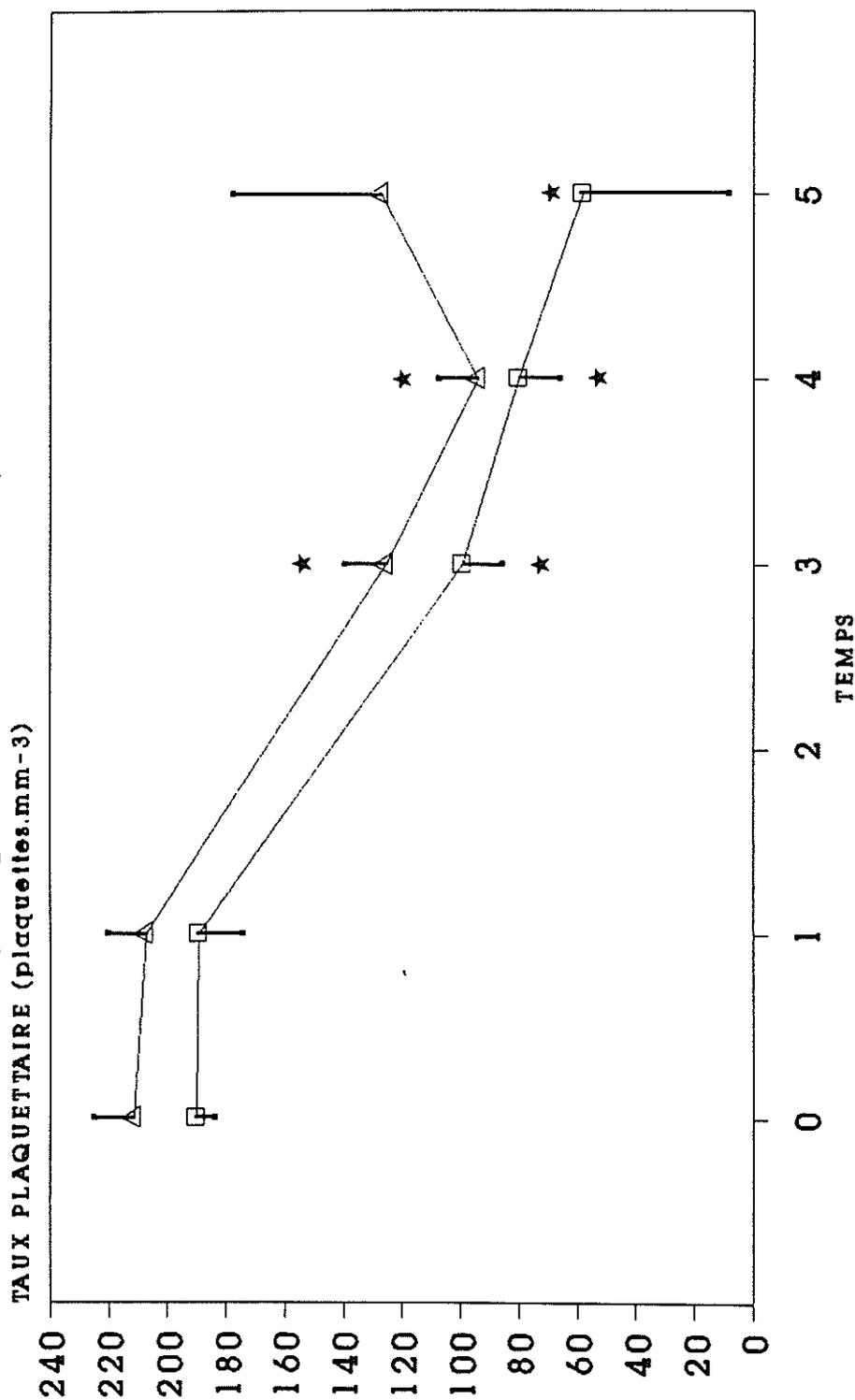


**Figure 20 : TAUX DE PLAQUETTES DE L'ARTERE PULMONAIRE
(moyennes +/- SEM)**



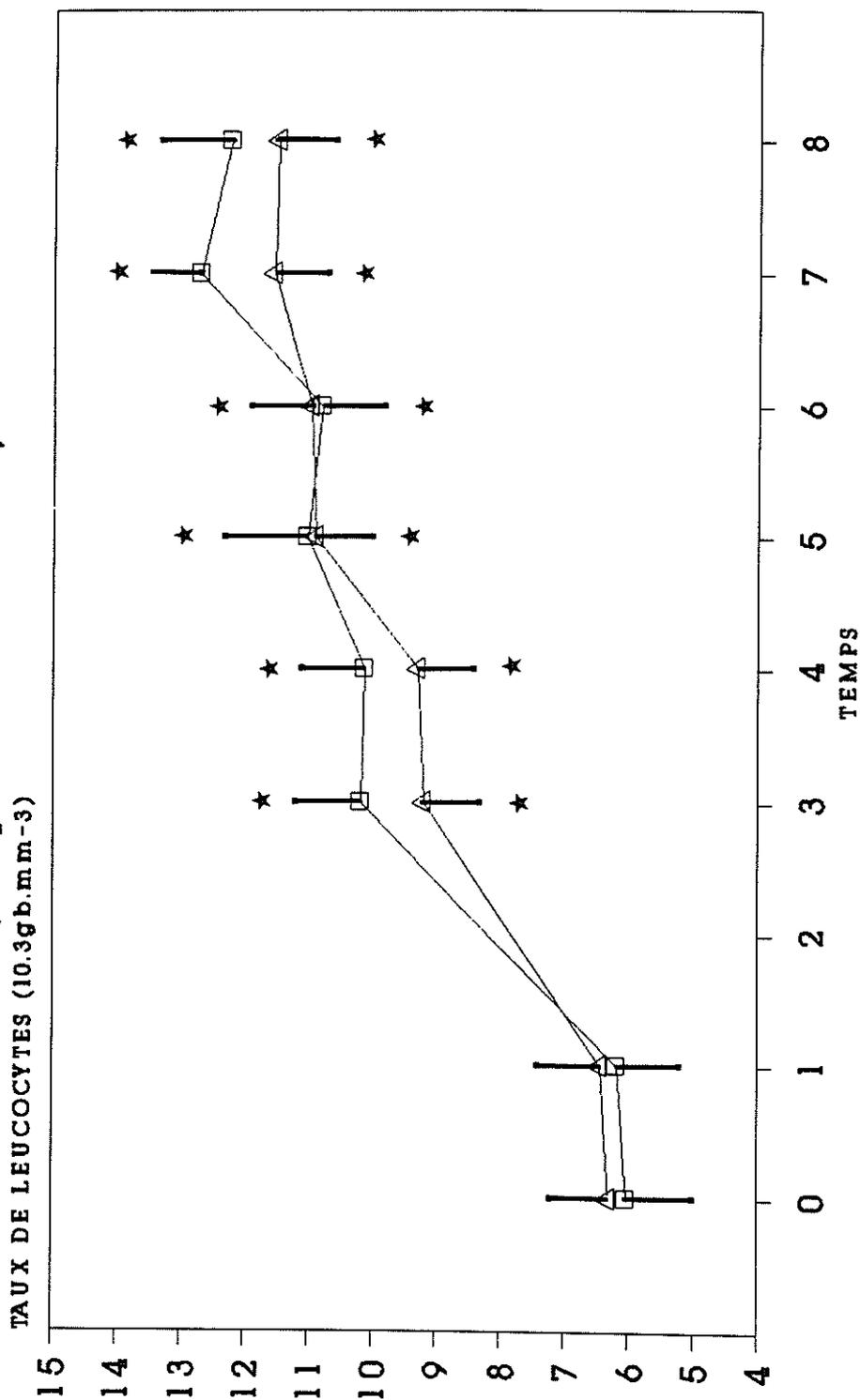
—△— GROUPE A —□— GROUPE B
 * p < 0.05 comparaison par rapport à T0 dans chaque groupe
 ⊙ p < 0.05 comparaison par rapport à T3 dans chaque groupe
 ☆ p < 0.05 comparaison groupe A et B

**Figure 21 : TAUX DE PLAQUETTES DE L'OREILLETTE GAUCHE
(moyennes +/- SEM)**



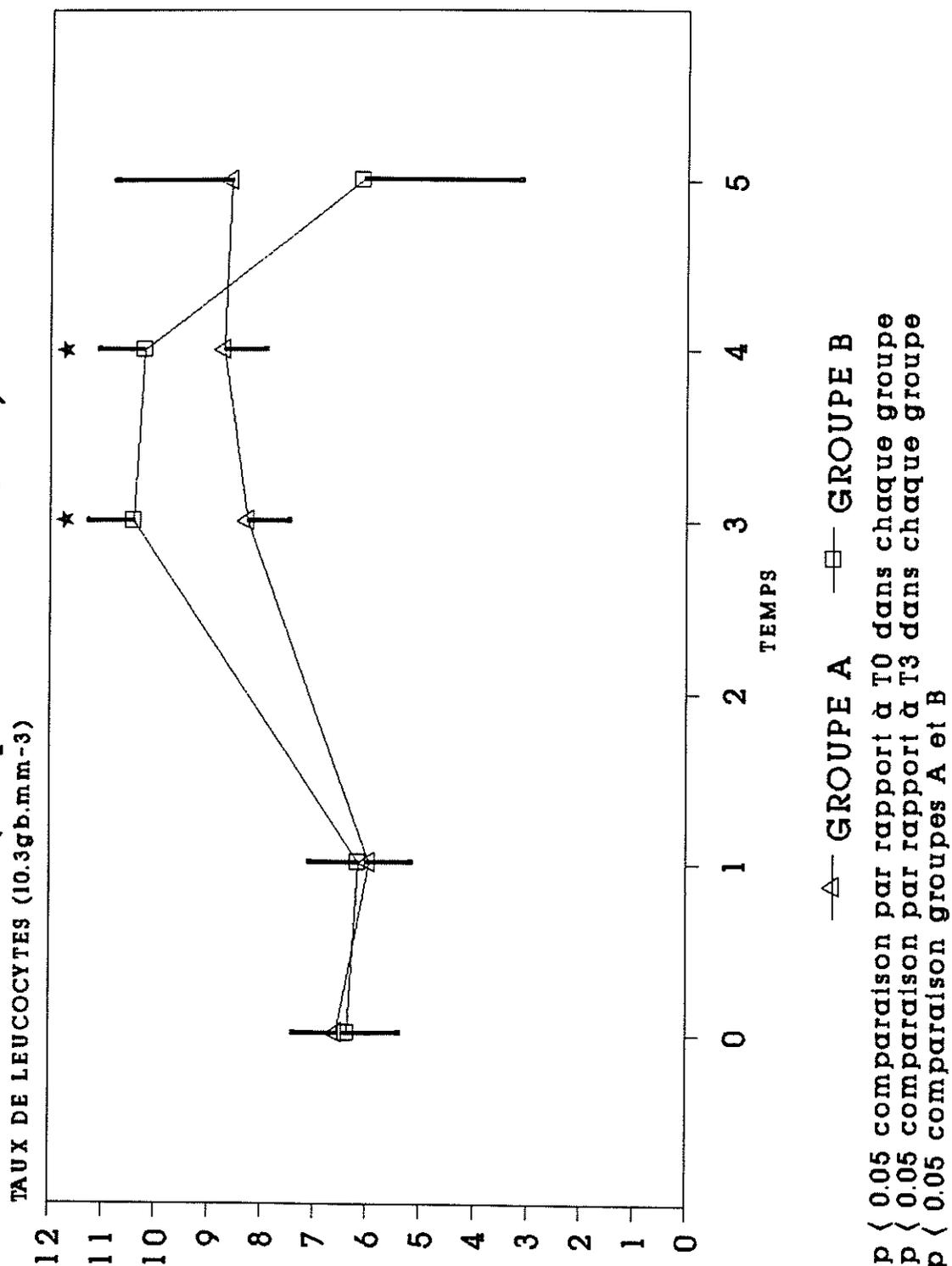
—△— GROUPE A —□— GROUPE B
 * p < 0.05 comparaison par rapport à T0 dans chaque groupe
 ⊙ p < 0.05 comparaison par rapport à T3 dans chaque groupe
 ☆ p < 0.05 comparaison groupe A et B

Figure 22: TAUX DE LEUCOCYTES DE L'ARTERE PULMONAIRE
(moyennes +/- SEM)

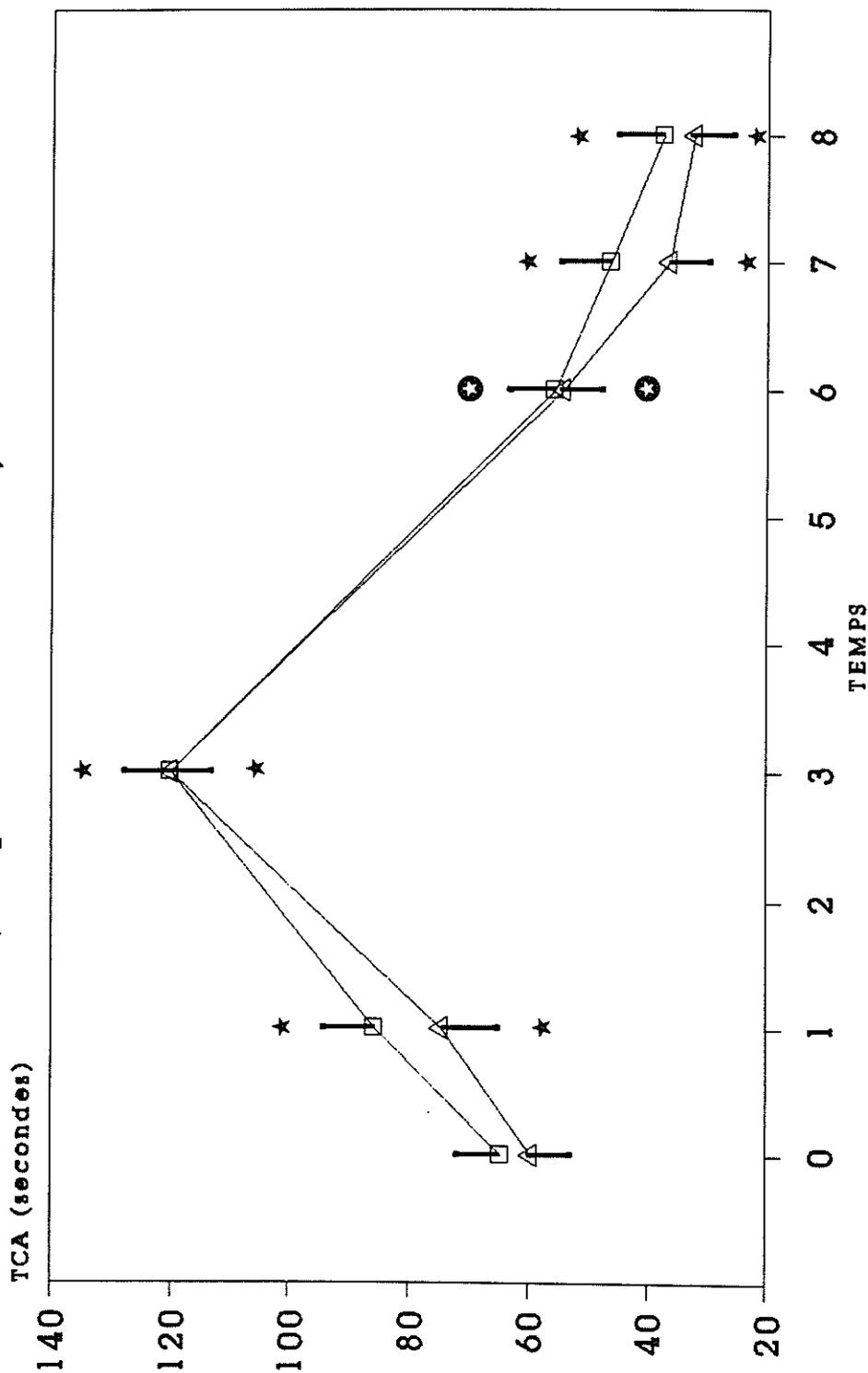


▲ — GROUPE A □ — GROUPE B
 ★ p < 0.05 comparaison par rapport à T0 dans chaque groupe
 ⊕ p < 0.05 comparaison par rapport à T3 dans chaque groupe
 ☆ p < 0.05 comparaison groupes A et B

Figure 23 : TAUX DE LEUCOCYTES DE L'OREILLETTE GAUCHE
 (moyennes +/- SEM)



**Figure 24 : TEMPS DE CEPHALINE ACTIVE
(moyennes +/- SEM)**



—△— GROUPE A —□— GROUPE B

★ p < 0.05 comparaison par rapport à T0 dans chaque groupe

● p < 0.5 comparaison par rapport à T3 dans chaque groupe

☆ p < 0.5 comparaison groupes A et B

Figure 25 : TAUX DE PROTHROMBINE
(moyennes +/- SEM)

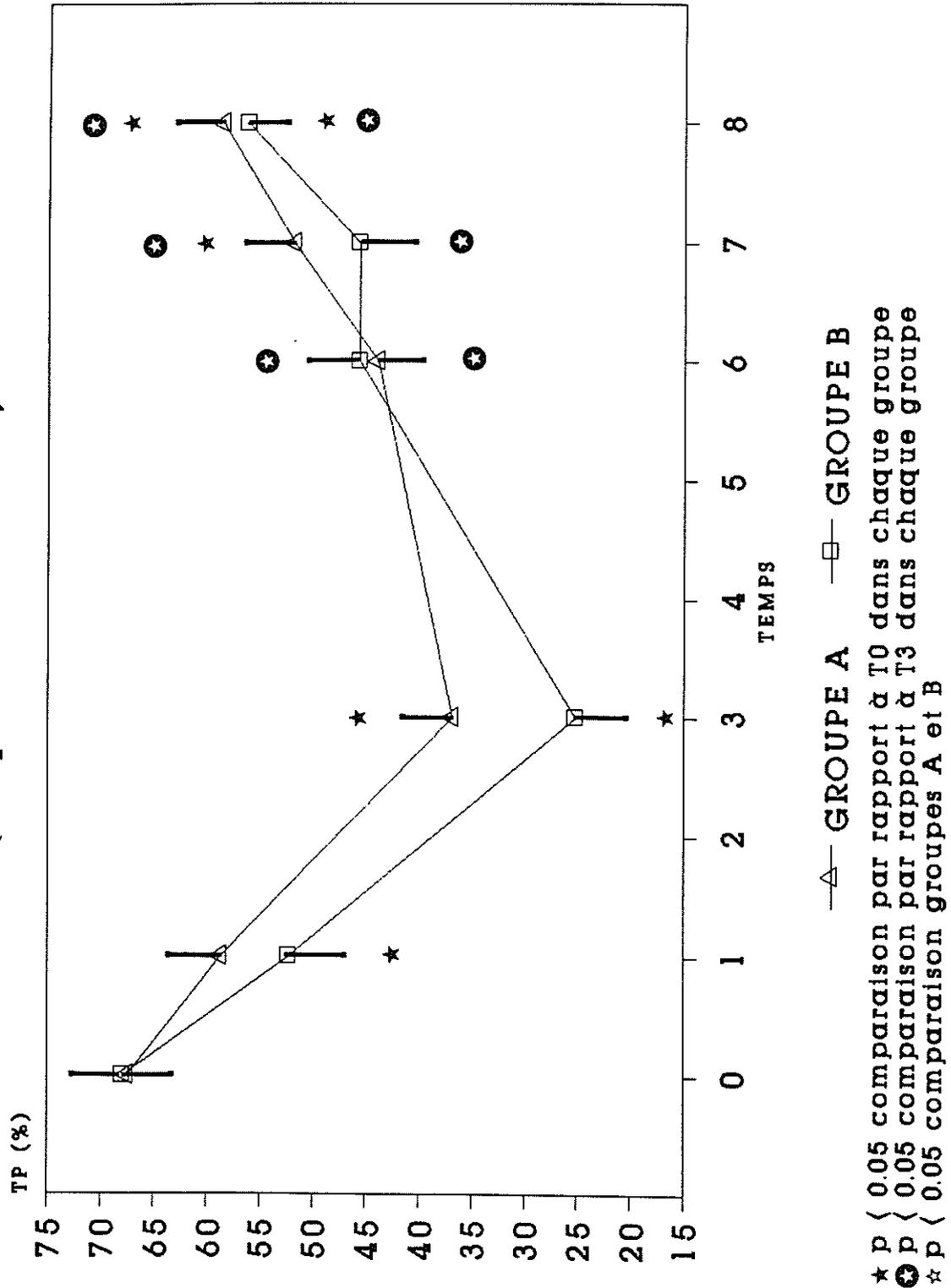


Figure 26 : TAUX DE FIBRINOGENE
(moyennes +/- SEM)

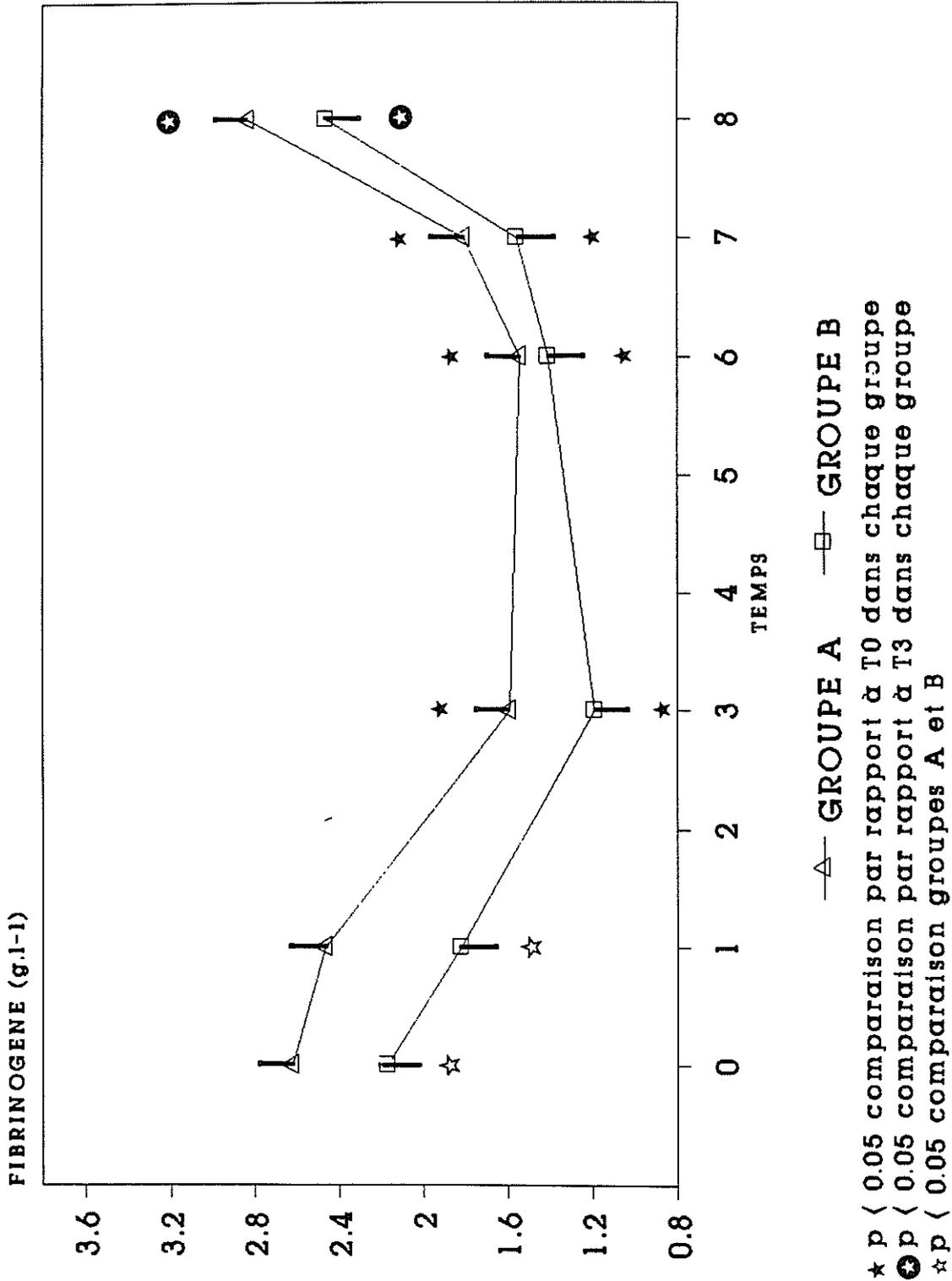
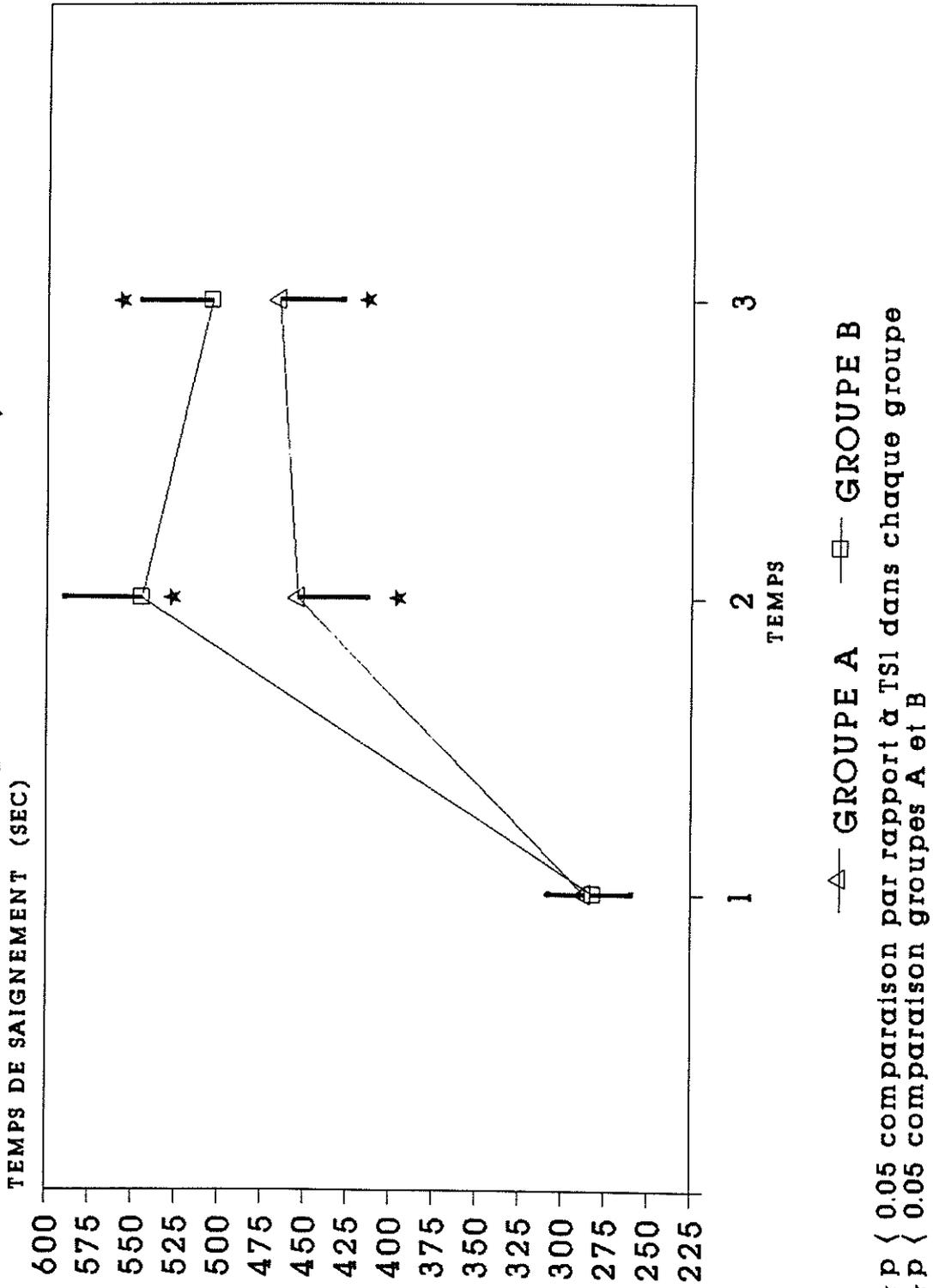


Figure 27 : TEMPS DE SAIGNEMENT
(moyennes +/- SEM)



SOMMAIRE

| | |
|--|------|
| INTRODUCTION | p.15 |
| 1ère PARTIE : COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES ET IMMUNITAIRES DE LA CEC. | p.17 |
| 1 - Introduction | p.17 |
| 2 - Physiopathologie | p.17 |
| 3 - Troubles de l'hémostase | p.18 |
| 3.1 - Mécanismes en cause | p.19 |
| 3.2 - Altérations plaquettaires | p.19 |
| 3.2.1 - Thrombopénie | p.19 |
| 3.2.2 - Thrombopathie | p.21 |
| 3.2.2.1 - Clinique | p.21 |
| 3.2.2.2 - Etude <i>in vitro</i> altération de la phase sécrétoire | p.21 |
| 3.2.2.3 - Caractéristiques de la thrombopathie | p.22 |
| 3.2.2.4 - Prévention et traitement de la thrombopathie | p.22 |
| 3.3 - Fibrinolyse | p.23 |
| 3.4 - Troubles de la coagulation | p.23 |
| 3.5 - Rebond héparinique. | p.24 |
| 4 - CEC et leucocytes | p.25 |
| 4.1 - Altérations quantitatives | p.25 |
| 4.2 - Altérations qualitatives | p.26 |
| 4.3 - Conséquences cliniques | p.27 |
| 5 - Activation du complément | p.28 |
| 5.1 - Complément et l'inflammation | p.28 |
| 5.2 - Phénomènes observés | p.28 |
| 5.3 - Conséquences cliniques | p.29 |
| 2ème PARTIE :CEC ET PROTAMINE | p.31 |
| 1 - Historique | p.31 |
| 2 - Indications et limites de l'utilisation de la protamine | p.32 |
| 3 - Mécanisme d'action de la protamine | p.33 |
| 4 - Effets secondaires dus à la protamine | p.33 |
| 4.1 - Effets hémodynamiques | p.33 |
| 4.1.1 - Classification pathogénique | p.34 |
| 4.1.2 - Facteurs déterminants | p.37 |
| 4.1.3 - Vasoconstriction pulmonaire sévère (type III) | p.38 |
| - Caractéristiques | p.38 |

| | |
|--|------|
| - Expérimentation animale - physiopathologie | p.38 |
| - Hypoxémie artérielle | p.39 |
| - Mécanisme de la vasoconstriction pulmonaire sévère | p.39 |
| 4.2 - Effets hématologiques de la protamine | p.41 |
| 4.2.1 - Thrombopénie | p.41 |
| - Physiopathologie | p.41 |
| - Mise en évidence du trouble de l'hémostase | p.42 |
| - Conséquences cliniques | p.42 |
| 4.2.2 - Neutropénie | p.43 |
| 4.3 - Médiateurs en cause | p.43 |
| 4.3.1 - Rôle de l'héparine | p.43 |
| 4.3.2 - Rôle de l'histamine et de la sérotonine | p.44 |
| 4.3.3 - Fractions activées du complément | p.44 |
| - Mise en évidence | p.44 |
| - Conséquences cliniques | p.44 |
| 4.3.4 - Rôle du thromboxane A ₂ | p.45 |
| 4.3.5 - Rôle de la prostacycline | p.46 |
| 4.3.6 - Rôle de la carboxypeptidase N plasmatique | p.47 |
| 5 - Traitement des effets néfastes de la protamine | p.49 |
| 5.1 - Prétraitement par la protamine | p.49 |
| 5.2 - Traitement par l'héparine | p.49 |
| 5.3 - Lenteur et lieu d'administration de la protamine | p.49 |
| 5.4 - Limitation des doses de protamine | p.50 |
| 3ème PARTIE : PAF ET GINKOLIDES | p.51 |
| - PAF | p.51 |
| 1 - Introduction | p.51 |
| 2 - Structure chimique - biochimie | p.51 |
| 3 - Métabolisme | p.52 |
| 3.1 - Synthèse | p.52 |
| 3.2 - Catabolisme | p.52 |
| 4 - Propriétés physiopathologiques | p.55 |
| 4.1 - Historique | p.55 |
| 4.2 - Mode d'action | p.55 |
| 5 - Activités physiopathologiques | p.56 |
| 5.1 - Mise en évidence expérimentale des propriétés du Paf | p.56 |
| 5.2 - Activités cardiopulmonaires | p.57 |
| .5.2.1 - Vascularisation pulmonaire | p.57 |
| 5.2.2 - Activité cardiaque | p.58 |
| 5.2.2.1 - Etude expérimentale | p.58 |
| 5.2.2.2 - Physiopathogénie | p.58 |
| 5.3 - Rôle du Paf dans le choc | p.59 |
| - Paf et modifications cardiopulmonaires | p.59 |

| | |
|---|------|
| - Mise en évidence de la libération de Paf au cours du choc | p.60 |
| - Rôle du Paf sur les cellules de l'inflammation | p.62 |
| 6 - Conclusion | p.63 |
| - GINKOLIDES | p.63 |
| 1 - Historique | p.63 |
| 2 - Propriétés pharmacologiques | p.64 |
| 3 - Etude analytique | p.65 |
| 4 - Etude clinique | p.65 |
| 5 - Conclusion | p.65 |
| 4ème PARTIE : EFFET DU BN 52021 AU COURS DE LA CEC | p.68 |
| 1 - Bases théoriques du protocole | p.68 |
| 1.1 - Production de Paf durant la chirurgie coronaire | p.68 |
| 1.2 - Production de Paf après administration de protamine | p.68 |
| 1.3 - Rôle du poumon et des plaquettes | p.69 |
| 1.4 - Expérimentation animale | p.69 |
| 1.5 - Hypothèses thérapeutiques | p.70 |
| 2 - Buts de l'étude | p.70 |
| 3 - Matériel et méthodes | p.71 |
| 3.1 - Sélection des patients | p.71 |
| 3.2 - Protocole anesthésique | p.74 |
| 3.3 - Monitoring | p.74 |
| 3.4 - Médicaments injectés | p.74 |
| 3.5 - Protocole de CEC | p.75 |
| 3.6 - Paramètres étudiés | p.76 |
| 3.6.1 - Etude clinique | p.76 |
| 3.6.1.1 - Temps | p.76 |
| 3.6.1.2 - Mesures hémodynamiques | p.78 |
| 3.6.1.3 - Pertes sanguines | p.78 |
| 3.6.1.4 - Remplissage vasculaire | p.78 |
| 3.6.1.5 - Mesure du temps de saignement | p.78 |
| 3.6.2 - Etude hématologique | p.79 |
| 3.6.2.1 - Nature des prélèvements | p.79 |
| 3.6.2.2 - Horaire, volume et site des prélèvements | p.79 |
| 3.7 - Etude statistique | p.82 |
| 4 - Résultats | p.82 |
| 4.1 - Données démographiques | p.82 |
| 4.2 - Etude hémodynamique et hématologique | p.83 |

| | |
|-------------------|-------|
| 5 - Discussion | p.87 |
| 6 - Conclusion | p.93 |
| REFERENCES | p.95 |
| ANNEXE | p.120 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 77 ;
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ