

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1995



THESE N° 124

**EFFET DE TROIS SOLUTES DE REMPLISSAGE  
SUR LE THROMBOELASTOGRAMME EN  
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 21 avril 1995

PAR

Simon KAROUTSOS

Né le 22 mai 1964 à Paris XIV

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur FEISS..... Président  
M. le Professeur PECOUT..... Juge  
M. le Professeur PRALORAN..... Juge  
Mme. le Docteur NATHAN..... Juge  
M. le Docteur GROUILLE..... Membre invité

ex: 3

sibil:

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1995



THESE N° 24

**EFFET DE TROIS SOLUTES DE REMPLISSAGE  
SUR LE THROMBOELASTOGRAMME EN  
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 21 avril 1995

PAR

Simon KAROUTSOS

Né le 22 mai 1964 à Paris XIV

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur FEISS..... Président  
M. le Professeur PECOUT..... Juge  
M. le Professeur PRALORAN..... Juge  
Mme. le Docteur NATHAN..... Juge  
M. le Docteur GROUILLE..... Membre invité

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

---

### DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

### ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude  
Monsieur le Professeur DENIS François

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

.../...

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

### PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

\* C.S = Chef de Service

A Notre Président de Jury

Monsieur Le Professeur FEISS

Professeur des Universités d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Anesthésiologiste des Hôpitaux

Chef de Service

Vos qualités pédagogiques nous ont permis d'appréhender une Spécialité complexe. Qu'il nous soit permis de vous remercier de nous faire l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Nous vous prions d'accepter ici le témoignage de notre profond respect.

A Monsieur Le Professeur PECOUT

Professeur des Universités de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

Chirurgien des Hôpitaux

Chef de Service

Nous vous remercions d'avoir permis et facilité la réalisation de ce travail, et d'avoir bien voulu le juger. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance respectueuse.

A Monsieur Le Professeur PRALORAN  
Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service  
Laboratoire d'Hématologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.  
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance  
respectueuse.

A Madame Le Docteur NATHAN-DENISOT  
Maître de Conférence des Universités d'Anesthésiologie

Votre présence et vos connaissances ont permis d'abolir les  
écueils de ce travail. Nous vous prions d'accepter nos  
remerciements pour votre disponibilité et vos conseils, qui  
ont grandement facilité la réalisation de cette étude.

A Monsieur le Docteur GROUILLE  
Praticien Hospitalier d'Anesthésiologie

Tes compétences et tes qualités humaines dans le travail  
prêtent à ta pratique une apparente facilité. Sois ici remercié  
de ta présence ce jour.

Aux Praticiens Hospitaliers d'Anesthésiologie des Services d'Oto-Rhino-Laryngologie  
et d'Orthopédie-Traumatologique

Votre aide et votre disponibilité m'ont été inestimables  
pour la réalisation de ce travail. Trouvez ici l'expression  
de ma reconnaissance sincère.

Aux Praticiens Hospitaliers d'Anesthésiologie du Département d'Anesthésie-  
Réanimation Chirurgicale du CHU Dupuytren

Votre présence et vos enseignements constants m'ont rendu  
la voie moins ardue. Soyez tous ici profondément remerciés  
pour le Savoir que vous avez bien voulu transmettre.

Aux ISAR, et tout le personnel du Département d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale  
du CHU Dupuytren

Votre participation et votre gentillesse ont facilité ce travail  
et mon Internat. Trouvez ici le témoignage de mon amitié  
chaleureuse.

A Patrick DASSIER

Praticien Hospitalier d'Anesthésiologie

Sois ici remercié pour la vocation que tu as su faire naître

A Eric, Paulo, et tous les amis rencontrés à Limoges

A vous qui par vos conseils, votre amitié, avez facilité et embelli notre existence. Soyez assurés de mon amitié indéfectible.

A Charlotte,

sans qui les choses ne seraient pas si faciles,  
et n'auraient surtout pas de sens.

## I - INTRODUCTION

La chirurgie actuelle permet de maîtriser des pathologies de plus en plus complexes, souvent au prix d'un délabrement tissulaire et d'un saignement importants. La compensation de ce saignement utilise soit des produits sanguins, soit des substituts plasmatiques. Certains de ceux-ci entraînent des modifications de l'hémostase, avec des répercussions parfois néfastes pour le patient.

Un des derniers-nés de la recherche dans ce domaine est un amidon, l'Elohès, comparable à ses prédécesseurs en ce qui concerne l'effet volémique, mais censé avoir moins d'effets sur la coagulation que certains de ceux-ci.

La multiplication des procédures chirurgicales hémorragiques impose d'agir sur la cause du saignement, grâce à l'hémostase chirurgicale, et surtout de limiter le retentissement de celui-ci. Plusieurs moyens sont possibles. D'une part, en prélevant en préopératoire une certaine quantité de sang, on peut par une dilution concomitante limiter la déperdition d'hématies peropératoire, et retransfuser ce sang autologue au patient dans un second temps. On peut également récupérer le sang perdu dans le champ opératoire, puis après lavage, le restituer au patient.

On peut aussi réduire le saignement peropératoire en réduisant la pression artérielle, et en corrigeant les troubles éventuels de l'hémostase.

La vérification de l'hémostase est systématique en préopératoire, mais il peut être nécessaire de bénéficier d'un bilan à un instant donné, simple, reproductible, permettant de se faire rapidement une idée de la coagulation du patient face à une situation clinique donnée. Les tests actuels nécessitent environ une heure pour les premiers résultats.

Une technique ancienne, la thromboélastographie, améliorée grâce à l'informatique, répond à ces objectifs. Le thromboélastogramme a été testé dans plusieurs indications, avec des résultats satisfaisants en ce qui concerne l'interprétation de l'hémostase. La normalisation de la coagulation permet une diminution du saignement, et une économie de produits sanguins homologues.

Il a également été utilisé pour l'interprétation des modifications de la coagulation après compensation volémique par les substituts plasmatiques.

Les buts de ce travail sont les suivants:

- évaluer le retentissement d'un soluté de remplissage macromoléculaire, l'Elohes, sur un test global de la coagulation, le thromboélastogramme, comparé aux tests classiques.
- comparer les corrélations pouvant exister entre des modifications de la coagulation, explorée par les tests classiques et le thromboélastogramme.

Dans un premier temps les voies de la coagulation, leur exploration, et la technique du thromboélastogramme seront décrites. L'hypercoagulabilité et les modifications de la coagulation observées au cours de la chirurgie seront étudiées.

Les différents solutés de remplissage d'utilisation actuelle et leurs effets sur la coagulation seront envisagés avant d'aborder la description de l'étude réalisée, avec ses résultats, et leur discussion.

**Liste des abréviations utilisées**

**5HT**: 5-hydroxytryptamine, ou sérotonine  
**13-HODE**: 13-hydroxy-octadécadiénoïque  
**15-HETE**: 15-hydroxy-éicosatétraénoïque  
**ACT**: activated coagulation time  
**ADP**: adénosine diphosphate  
**Ca**: calcium  
**cc**: centimètre cube  
**cm**: centimètre  
**CEC**: circulation extra-corporelle  
**CIVD**: coagulation intra-vasculaire disséminée  
**D**: dalton  
**EDRF**: endothelin derived relaxing factor  
**FetCO<sub>2</sub>**: fraction expirée en dioxyde de carbone  
**F<sub>3</sub>P**: facteur 3 plaquettaire  
**GP Ib**: glycoprotéine Ib  
**GP IIb-IIIa**: glycoprotéine IIb-IIIa  
**kg**: kilogramme  
**MAC 95**: minimal alveolar concentration 95 %  
**µg**: microgramme  
**mg**: milligramme  
**ml**: millilitre  
**mm**: millimètre  
**Mn**: poids moléculaire moyen en nombre  
**Mw**: poids moléculaire moyen en poids  
**PAF**: platelet activating factor  
**PGI<sub>2</sub>**: prostacycline  
**SM**: taux de substitution molaire  
**TAS**: pression artérielle systolique  
**TCA**: temps de céphaline activé  
**TP**: temps de prothrombine  
**TS**: temps de saignement  
**TXA<sub>2</sub>**: thromboxane A<sub>2</sub>  
**VnR**: récepteur à la vitronectine  
**vWF**: facteur von Willebrand

## **II - VOIES DE L'HEMOSTASE**

L'hémostase comprend l'ensemble des phénomènes qui s'opposent à la perte de sang par rupture de la paroi vasculaire. La coagulation est le changement de l'état physique du sang, qui passe de l'état liquide à celui de gel par la transformation d'une protéine plasmatique soluble, le fibrinogène, en une protéine insoluble, la fibrine. Une fois polymérisée par la thrombine, la fibrine constitue la trame du caillot, et permet la consolidation du clou plaquettaire, en stabilisant l'agrégat plaquettaire initial.

L'ensemble des réactions comprennent l'hémostase primaire, avec un temps pariétal et un temps plaquettaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse, cette dernière permettant le maintien de la perméabilité vasculaire.

### **1 - L'HEMOSTASE PRIMAIRE**

C'est l'ensemble des interactions entre l'endothélium, les plaquettes et quelques facteurs de la coagulation, dont un des plus importants, le facteur von Willebrand (vWF). Le résultat est l'obturation de la brèche vasculaire par un caillot constitué essentiellement par des plaquettes, le thrombus blanc. La consolidation du caillot est assurée dans un premier temps par la rétraction plaquettaire, puis par la formation de fibrine au niveau de l'agrégat, facilitée par les activités procoagulantes plaquettaires.

#### ***1.1 - TEMPS VASCULAIRE***

Les vaisseaux impliqués dans l'hémostase d'une lésion vasculaire par traumatisme sont surtout les vaisseaux distaux, les capillaires, artérioles, et veinules. La stimulation des terminaisons sympathiques de la paroi vasculaire et la libération de médiateurs vasoconstricteurs provoque une vasoconstriction réflexe transitoire, qui varie en fonction de la nature des vaisseaux.

Le flux sanguin, important dans les artères, est moins rapide dans les veines, et très lent dans les capillaires. La vasoconstriction réflexe du vaisseau facilite l'adhésion et l'agrégation des plaquettes, réalisant le clou hémostatique. Elle suffit à arrêter le

saignement au niveau des capillaires. Pour les vaisseaux de plus grande taille, la vasoconstriction permet la réduction des pertes sanguines et la margination des plaquettes sur la brèche.

### ***1.1.1 - STRUCTURE DES VAISSEAUX ET HEMOSTASE***

#### **1.1.1.1 - LA PAROI VASCULAIRE**

Les capillaires, d'un diamètre de 8 microns, ne sont constitués que d'une couche de cellules endothéliales, sur une membrane basale, pourvus éventuellement de rares cellules musculaires ou péricytes, assurant la vasomotricité.

Les veinules et les artérioles (diamètre de 20 à 30 microns), ont des parois de respectivement 2 et 20 microns, constituées, de l'intérieur vers l'extérieur, d'une tunique appelée intima (formée d'une couche de cellules endothéliales amarrées à une membrane basale), et une couche de tissu conjonctif sous-endothélial. La couche externe résistante de la paroi vasculaire est l'adventice, constituée de collagène de type IV et V et d'élastine. Les artères musculaires de plus gros calibre contiennent de plus une membrane élastique ou limitante interne, située entre l'endothélium en dedans et la média en dehors, constituée de myocytes et de collagène.

Certaines pathologies peuvent altérer le temps vasculaire, comme le scorbut, la maladie de Barlow, le diabète et les néphropathies chroniques par trouble de la perméabilité vasculaire, la maladie de Rendu-Osler par altération des fibres élastiques, le syndrome d'Ehler-Danlos par altération du tissu conjonctif. Les toxines microbiennes et la réaction allergique augmentent également la perméabilité vasculaire.

Le saignement provoqué par l'incision chirurgicale dépend de plusieurs paramètres. Tout d'abord, sa nature artérielle ou veineuse. Un saignement artériel persiste tant que la pression intra-vasculaire est supérieure à la pression au niveau de l'orifice, résultant de la vasomotricité vasculaire et de la pression transmurale. Un saignement veineux dépend de la veinomotricité, de la position de la plaie par rapport à l'oreillette droite, de la volémie et du régime de pression intra-thoracique.

### 1.1.1.2 - LE SOUS-ENDOTHELIUM

Le sous-endothélium, point d'amarrage de la cellule endothéliale, est constitué des collagènes, microfibrilles fibronectine et glycosaminoglycanes, synthétisés par la cellule endothéliale.

Ses constituants lui confèrent une activité thrombogène, impliquant l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation par le facteur Hageman (XII). Cette adhésion est rapide, irréversible, dépendant de la maturation du collagène et de son degré de polymérisation.

Le collagène, synthétisé par les fibroblastes, est riche en hydroxyproline. Le degré d'hydroxylation et la structure quaternaire déterminent six types de collagène, dont les types IV et V sont préférentiellement dans l'intima, et le type III dans la média. La membrane basale est surtout constituée de collagène type IV.

Les microfibrilles, proches du collagène, bien que plus petites, restent de nature peu connue.

La fibronectine est synthétisée par les cellules endothéliales, les myocytes, les fibroblastes et les mégacaryocytes. Elle facilite l'adhésion des plaquettes au collagène, par l'intermédiaire de la glycoprotéine IIB-IIIA. On suspecte un site d'action supplémentaire pour la fibronectine, du fait de son rôle indispensable pour l'adhésion plaquettaire lors de la thrombasthénie de Glanzmann.

Les glycosaminoglycanes sont des composants de la substance fondamentale constituant la trame de la membrane basale.

### 1.1.1.3 - L'ENDOTHELIUM

Il n'est pas, contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, une membrane inerte entre le sang et la paroi vasculaire, mais une membrane perméable, permettant les échanges entre ces deux milieux. Il possède une activité métabolique, et surtout une fonction de protection vasculaire, car il empêche la coagulation intravasculaire dans les conditions physiologiques.

#### 1.1.1.3.1 - Propriétés antithrombogènes

Les cellules endothéliales ont un rôle important dans le maintien de l'intégrité vasculaire. Elles sécrètent plusieurs composants de la membrane basale, comme le collagène de type III et IV, l'élastine, les microfibrilles, les glycosaminoglycanes, et la fibronectine.

Au repos, grâce à l'action de la lipooxygénase sur l'acide arachidonique, la cellule endothéliale produit un dérivé de l'acide linoléique, l'acide 13-hydroxy-octadécadiénoïque (13-HODE). Ce composé (anciennement appelé LOX) inhibe les interactions vasculo-plaquettaires. L'acide 15-hydroxy-éicosatétraénoïque (15-HETE), qui augmente l'adhésivité plaquettaire, est produit par la même voie métabolique, mais après activation des cellules endothéliales.

Les plaquettes n'adhèrent pas aux cellules endothéliales dont la charge membranaire est négative, alors qu'elles se fixent immédiatement au sous-endothélium exposé par lésion vasculaire.

Les cellules endothéliales bloquent l'action de certaines substances sécrétées par les plaquettes stimulées, comme la sérotonine plaquettaire, l'ADP proagrégeant, le PAF, la vasopressine, la thrombine plaquettaire, soit par dégradation, soit par libération d'un facteur vasodilatateur et inhibant l'adhésion plaquettaire.

Elles possèdent une activité anticoagulante par synthèse de protéines (analogues de l'héparine, dermatan sulfate, thrombomoduline, protéine S) favorisant l'action de l'AT III et du cofacteur II de l'héparine, facteurs plasmatiques inhibant la thrombine.

Les cellules endothéliales sécrètent plusieurs facteurs intervenant dans l'hémostase, dont le facteur von Willebrand, les activateurs du plasminogène, l'antithrombine III, la prostacycline ( $PGI_2$ ), et l'endothelin derived relaxing factor (EDRF). Ces deux derniers produits sont des inhibiteurs des substances libérées par les plaquettes activées.

#### *1.1.1.3.1.1 - La prostacycline*

C'est un acide gras modifié, dérivé de l'acide arachidonique par la voie des endoperoxydes, qui inhibe plusieurs fonctions plaquettaires, et prévient l'adhésion à une paroi vasculaire saine. Sa demi-vie est très courte, de l'ordre de 3 minute en perfusion, elle est dégradée par hydrolyse, et éliminée par voie hépatique et rénale. C'est un puissant vasodilatateur ainsi qu'un antiagrégant plaquettaire. Son action est antagoniste de celle d'un métabolite plaquettaire proagrégant, le thromboxane A<sub>2</sub>. La cellule endothéliale est la source la plus importante de prostacycline.

Plusieurs substances stimulent la production de prostacycline par la cellule endothéliale, comme la thrombine, les bradykinines, l'histamine, l'angiotensine II, mais aussi la sérotonine et le PAF plaquettaires.

Ces facteurs activent les phospholipases A<sub>2</sub>, permettant la production d'acide arachidonique puis de PGI<sub>2</sub>. Celle-ci inhibe la libération des médiateurs puis le changement de forme plaquettaires en augmentant l'AMPc intraplaquettaire, par stimulation d'une adényl-cyclase, ce qui provoque le stockage du calcium dans le système tubulaire dense. Ceci inactive alors la synthèse de l'acide arachidonique et la formation de la phospholipase A<sub>2</sub>.

Elle empêche également l'expression membranaire du facteur 3 plaquettaire (phospholipide procoagulant), et des récepteurs au fibrinogène.

Il semblerait que la PGI<sub>2</sub> inhibe l'agrégation, en limitant l'extension du caillot plutôt qu'en limitant l'adhésion vasculaire. En effet, le pré-traitement de paroi vasculaire par inhibiteurs de la cyclo-oxygénase pour bloquer la synthèse de PGI<sub>2</sub> ne modifie pas l'adhésion plaquettaire, mais augmente la proportion d'agrégats plaquettaires sur le sous-endothélium.

L'héparine antagonise l'action de la PGI<sub>2</sub> probablement en potentialisant la réactivité plaquettaire.

#### **1.1.1.3.1.2 - L'EDRF**

Découvert en 1980, ce facteur sécrété par l'endothélium permet la relaxation in vitro d'un fragment vasculaire dépourvu d'endothélium. On assimile actuellement l'EDRF au monoxyde d'azote. Il est puissamment vasodilatateur par action sur les myocytes, et inhibe les fonctions plaquettaires par augmentation du taux intraplaquettaire de GMP-cyclique par stimulation de la guanylate-cyclase.

Sa sécrétion est stimulée par la bradykinine, l'acétylcholine, la thrombine, l'ATP, l'ADP et la vasopressine. Sa demi-vie est de 5 à 50 secondes.

Elle aurait un antagoniste, les endothélines, peptide sécrété par la cellule endothéliale.

#### **1.1.1.3.2 - Propriétés thrombogènes**

Une cellule endothéliale au repos n'a aucune activité procoagulante, en dehors de la synthèse dans le sous-endothélium des molécules favorisant l'agrégation plaquettaire, donc non exposées au flux sanguin, comme le collagène III et IV, la fibronectine, la thrombospondine.

En cas de lésion vasculaire, la cellule endothéliale développe une activité procoagulante, avec déclenchement et focalisation de la réaction thrombogène. L'activité procoagulante est déclenchée par une stimulation par l'endotoxine, l'interleukine 1, le tumor necrosis factor, la thrombine, entraînant l'activation du facteur VII et production de la thrombine par la voie extrinsèque.

**La cellule endothéliale au repos maintient un état non-thrombogène par inactivation rapide des différents stimuli susceptibles d'induire une réaction thrombotique inadéquate. La cellule endothéliale activée permet la survenue d'une coagulation efficace et localisée.**

**L'endothélium permet un équilibre entre les substances activatrices et inhibitrices plaquettaires, ainsi qu'entre les activités anti- et procoagulantes, assurant un équilibre indispensable à une hémostase normale et un endothélium non thrombogène.**

## ***1.2 - TEMPS PLAQUETTAIRE***

Les activités plaquettaires lors de la coagulation sont multiples, et intéressent le vaisseau, la coagulation, la fibrinolyse et la rétraction du caillot.

Deux éléments sont indispensables au temps plaquettaire de l'hémostase, le facteur von Willebrand et les plaquettes.

### ***1.2.1 - LE FACTEUR VON WILLEBRAND***

#### ***1.2.1.1 - PROPRIETES***

Le facteur von Willebrand (vWF) est une protéine adhésive, permettant l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium. Il transporte de plus le facteur VIII (VIII: c) par une liaison non covalente. Il le protège d'une dégradation enzymatique ou d'une élimination de la circulation sanguine en le transportant au site de formation du caillot.

L'absence de ce facteur dans le plasma provoque un allongement du temps de saignement. L'agrégation plaquettaire *in vitro* reste normale en présence de collagène, mais *in vivo*, les plaquettes ne peuvent adhérer au sous-endothélium si les forces de cisaillement sont élevées.

Le système de BAUMGARTNER explore l'adhésivité plaquettaire sur vaisseau dénudé, exposé à un perfusat provoquant un cisaillement modulable. Le vWF plasmatique, plaquettaire, ou endothélial (corps de Weibel Palade) permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, aux fibroblastes et aux cellules musculaires lisses.

La fixation du facteur semble précéder l'adhésion plaquettaire sur des sites préférentiels sous-endothéliaux, et permet la formation d'un pont. L'adhésion sous-endothéliale semble se faire sur le collagène de type III et IV, sans preuve formelle. La fixation plaquettaire du vWF semble se faire par l'intermédiaire de la glycoprotéine Ib (GP Ib), aussi indispensable à l'adhésion plaquettaire (dans la maladie de Bernard-Soulier, les plaquettes sont totalement dépourvues de GP Ib, et n'adhèrent ni au sous-endothélium, ni au vWF en chambre de perfusion).

Le calcium est nécessaire au changement de conformation du vWF sur le sous-endothélium, qui permet l'adhésion plaquettaire.

Le dosage du facteur von Willebrand fait appel à deux paramètres, quantifiant respectivement l'expression immunologique et biologique du même facteur (activités VIII R: Ag et VIII R: co).

#### 1.2.1.2 - SYNTHÈSE

Le gène codant est situé sur le chromosome 12, la protéine synthétisée étant un préprofacteur, donnant un propolypeptide antigène (Willebrand II) de fonction inconnue, stocké dans les granules  $\alpha$  des plaquettes.

La sécrétion du facteur vWF est continue, adaptée aux circonstances. La grossesse, un état inflammatoire chronique, une insuffisance hépatique, un état cancéreux, une drépanocytose, une hyperthyroïdie, une insuffisance rénale, un diabète, la période postopératoire augmentent cette sécrétion.

Il se présente comme une glycoprotéine de haut poids moléculaire (800000 à plusieurs millions de Dalton), sous forme de multimères associés, eux-mêmes constitués de protomères, chaque protomère étant composé de deux sous-unités de 230000 D chacune, reliées par des ponts disulfure. Seules les formes de haut poids moléculaire interviennent dans l'adhésion, grâce à leur forme permettant de multiplier les sites de fixation.

La protéine synthétisée par les cellules endothéliales est stockée dans les corps de Weibel Palade, jusqu'à stimulation endothéliale appropriée. La sécrétion se fait soit vers la circulation, soit vers le sous-endothélium.

La protéine synthétisée par les mégacaryocytes, est stockée dans les granules  $\alpha$ , puis sécrétée au cours de l'activation plaquettaire. Le vWF plaquettaire (20 % du facteur sanguin total) diffère du facteur plasmatique par sa structure de plus haut poids moléculaire.

**Quand existent de fortes force de cisaillement, le rôle du facteur von Willebrand est essentiel à l'adhésion, car le temps de contact avec le sous-endothélium est très court.**

### **1.2.2 - LES PLAQUETTES**

Les plaquettes sont des éléments figurés du sang, ellipsoïdes aplatis de 2 à 4  $\mu$  de longueur.

Ce sont les éléments terminaux, non prolifératifs, d'une lignée cellulaire hématopoïétique. Elles ne contiennent pas de noyau. Elles possèdent un cytosquelette et un système contractile, et des granules de stockage contenant de nombreuses molécules proagrégantes susceptibles d'être libérées dans le flux sanguin.

La régulation de la production des plaquettes fait appel à la thrombopoïétine, qui agit entre autre sur les mégacaryocytes, précurseurs médullaires des plaquettes. Le nombre de plaquettes dans l'organisme, dans le sang et la rate, modulant la production de thrombopoïétine.

La plaquette au repos circule dans le flux sanguin, et une activation est nécessaire à son rôle hémostatique. Son activation se fait en quatre étapes, étudiées séparément par l'intermédiaire de modèles différents, en fait intriquées : l'adhésivité, la transformation, la sécrétion et l'agrégation.

Les stimuli efficaces pour cette activation sont variables, comme l'altération de la paroi vasculaire, l'exposition à des substances comme l'ADP, la thrombine, l'adrénaline, le thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) et certaines endotoxines. Lors d'une activation *in vitro*, l'adhésion est rapide, avec perte de l'aspect discoïde de la plaquettaire pour une forme sphérique avec des spicules.

#### **1.2.2.1 - L'ADHESION**

L'adhésion plaquettaire reste un phénomène peu connu, car difficile à modéliser en laboratoire. Le premier stade de l'adhésion semble passif, sa prolongation déclenche un processus qui conduit à l'activation plaquettaire, puis à la cascade menant au clou plaquettaire.

L'adhésion plaquettaire dépend de la viscosité du sang, du compte des plaquettes et des globules rouges, favorisant la margination des plaquettes sur la paroi du vaisseau. Le système de référence est la chambre de Baumgartner, dans laquelle circule

du sang anticoagulé sur une intima d'aorte de lapin dépourvue d'endothélium, avec comptage des dépôts plaquettaires.

Dans le cas d'une rupture vasculaire, on constate une adhésion rapide des plaquettes sur les tissus conjonctifs sous-endothéliaux, un changement de leur forme, avec étalement sur la surface activatrice. La mise à nu des structures sous-endothéliales démasque les sites de l'adhésion plaquettaire. Les plaquettes y adhèrent, changent de forme, puis sécrètent les médiateurs des granules denses et  $\alpha$ , et deviennent enfin capables de s'agréger entre elles. Cet agrégat reste initialement réversible.

Ce phénomène est rendu possible par l'existence de composants spécifiques dans le sous-endothélium, de récepteurs plaquettaires, et du vWF. La plaquette activée exprime la GP Ib, après stimulation par ristocétine *in vitro*, ou ADP, collagène et thrombine *in vivo*.

#### 1.2.2.2 - LA TRANSFORMATION

L'étape suivante de l'activation plaquettaire est le changement de forme plaquettaire, avec émission de pseudopodes, et étalement sur la surface activatrice, par modification de la répartition intra-plaquettaire des organelles, et surtout mise en jeu de l'appareil contractile.

#### 1.2.2.3 - LA SECRETION

La sécrétion des différentes molécules contenues dans les granules plaquettaires intervient secondairement.

Les granules denses contiennent l'ADP, l'ATP, la sérotonine et du calcium. Les granules  $\alpha$  libèrent le facteur 4 plaquettaire, la  $\beta$ -thromboglobuline, le fibrinogène, le vWF, la fibronectine, la thrombospondine, le facteur V, l'inhibiteur 1 de l'activateur tissulaire du plasminogène, ainsi que des molécules ayant une activité sur les constituants de la paroi vasculaire. Par différents mécanismes, dont la vasoconstriction et le recrutement, on obtient l'adhésion et l'activation d'autres plaquettes vers le site lésionnel, et vers les plaquettes formant le clou plaquettaire.

Les activateurs plaquettaires permettant cette sécrétion sont: l'adrénaline, l'ADP, le PAF-acéther, l'acide arachidonique (endoperoxydes et TXA<sub>2</sub>), le collagène et la thrombine. Une stimulation faible n'active que les granules denses, l'augmentation du stimulus activant les granules  $\alpha$ , puis les lysosomes. L'adrénaline potentialise par ailleurs les autres activateurs plaquettaires, présents dans le plasma à des concentrations trop faibles pour déclencher l'agrégation, certains auteurs contestant la possibilité d'une agrégation par l'adrénaline seule.

#### 1.2.2.4 - L'AGREGATION

L'agrégation se fait par liaisons interplaquettaires, grâce à plusieurs protéines membranaires qui permettent la fixation du fibrinogène et la formation de ponts intercellulaires, en présence de calcium. L'activation plaquettaire permet de démasquer ces sites membranaires, que l'on suppose être les glycoprotéines IIb - IIIa.

Dans la thrombasthénie de Glanzmann, les membranes plaquettaires sont pauvres en glycoprotéines IIb - IIIa, et les plaquettes ne peuvent s'agréger. Ce récepteur permet la fixation du fibrinogène, mais également des autres protéines adhésives, le vWF, la fibronectine, et la vitronectine. La partie IIIa s'associe sur la membrane plaquettaire à la partie IIb, pour former le complexe déjà cité, et sur la cellule endothéliale pour former le récepteur à la vitronectine (VnR $\alpha$ ). La thrombospondine plaquettaire permet la liaison du fibrinogène fixé sur le complexe GP IIb - IIIa à la plaquette adjacente.

Le calcium est omniprésent dans la séquence d'activation de la coagulation. Il est présent à la fois en extra- et en intraplaquettaire, provenant alors d'un organelle de stockage intra-cellulaire, le système tubulaire dense plaquettaire.

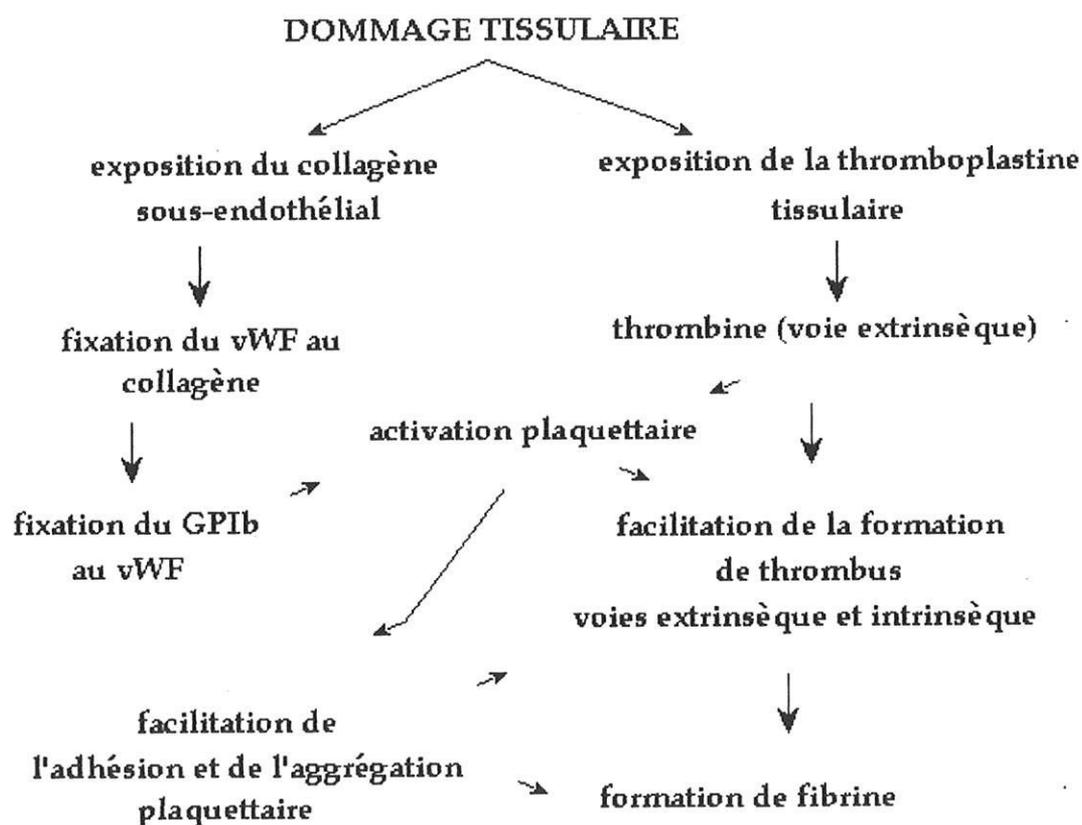
#### 1.2.2.5 - ACTIONS SUR LA COAGULATION

Les plaquettes activées ont de plus un rôle dans le second temps de la coagulation. Elles accélèrent l'activation de la prothrombine par la phase contact de la voie intrinsèque, par l'activation du facteur X, et par une action sur la prothrombinase.

Le facteur 3 plaquettaire est un phospholipide présent à la face interne de la membrane plaquettaire, révélé après activation. Plusieurs arguments permettent de supposer que ce facteur est la phosphatidyl-sérine. Par un phénomène de flip-flop transmembranaire, ce phospholipide procoagulant est extériorisé, et participe à l'activation des facteurs II et X à la surface plaquettaire.

On note également la sécrétion de facteur V par les granules  $\alpha$ , activé par la thrombine, ce qui permet la fixation de facteur X en grande quantité sur la membrane plaquettaire, de découpler l'activation, et de protéger le facteur X de l'action de l'antithrombine III.

La discontinuité des cellules endothéliales démasque les sites de l'adhésion plaquettaire, qui changent de forme, sécrètent leurs médiateurs, et deviennent capables de s'agréger entre elles. Les plaquettes activées ont une surface procoagulante, qui potentialise la formation de fibrine pour stabiliser le clou. Cet agrégat est initialement réversible, puis est consolidé par la fibrine notamment après rétraction du caillot.



**Figure 1:** schéma simplifié de l'hémostase primaire, d'après MURPHY et coll, Br J Anesth, 70, 1993, 205.

## 2 - LA COAGULATION

La cascade de la coagulation est un système finement régulé, permettant la formation de thrombine au site de la lésion vasculaire, par interactions d'enzymes et de co-facteurs à la surface cellulaire.

Elle passe par trois étapes essentielles, la formation de prothrombinase par deux voies, l'une dite extrinsèque, l'autre intrinsèque, puis de thrombine, et enfin de fibrine.

Elle est initiée par le contact des facteurs plasmatiques avec les zones sous-endothéliales, la libération de thromboplastines tissulaires, et l'activation des plaquettes. La thrombine, puissant activateur plaquettaire, permet une agrégation irréversible du clou plaquettaire, qui arrête le saignement jusqu'à l'étape suivante de la coagulation.

Elle nécessite la protéolyse partielle de la plupart des facteurs de la coagulation, sur le site même de l'activation de la coagulation (sous-endothélium ou surface plaquettaire). (Fig 2a et 2b)

### 2.1 - DIFFERENTS FACTEURS

Plusieurs facteurs sont nécessaires à la coagulation, les facteurs de la coagulation étant désignés par un chiffre romain, les facteurs plaquettaires par un chiffre arabe, certains numéros n'étant pas attribués ou peu usités (Tableau 1).

Certains facteurs ont en commun une structure voisine et un même lieu de synthèse, le foie (II, VII, IX, X, facteurs vitamine K-dépendants). La synthèse débute par la formation d'un pré-facteur inactif, puis est suivie d'une carboxylation en présence de vitamine K. Ils acquièrent ainsi la faculté de fixer le calcium et les phospholipides, indispensable à leur action.

La demi-vie des différents facteurs dans le plasma est variable (Tableau 1). L'exploration des facteurs peut se faire de façon qualitative et quantitative, selon que l'on mesure l'activité coagulante ou l'antigénicité, les sites actifs étant différents des sites antigéniques.

Tous les facteurs plasmatiques sont des glycoprotéines, appartenant soit au groupe des zymogènes (capable d'acquérir une activité enzymatique), soit au groupe des cofacteurs, le fibrinogène étant un simple substrat. Les facteurs plasmatiques ont souvent besoin d'une protéolyse sur le site procoagulant et activateur (suffixe "a" = activé) pour pouvoir jouer leur rôle dans la cascade de la coagulation.

Les zymogènes sont classés en deux groupes, zymogènes de transglutaminase (XIII) et de sérine protéases (Fletcher, XII, XI, X, IX, VII, II).

Les cofacteurs de réaction enzymatique (Flaugeac, V, VIII) accélèrent la vitesse d'activation d'un substrat d'un facteur  $10^5$ . Le facteur VIII est associé au facteur von Willebrand en un complexe nécessaire à l'expression de son activité.

Plusieurs mécanismes sont à l'origine d'une diminution d'activité d'un facteur de la coagulation :

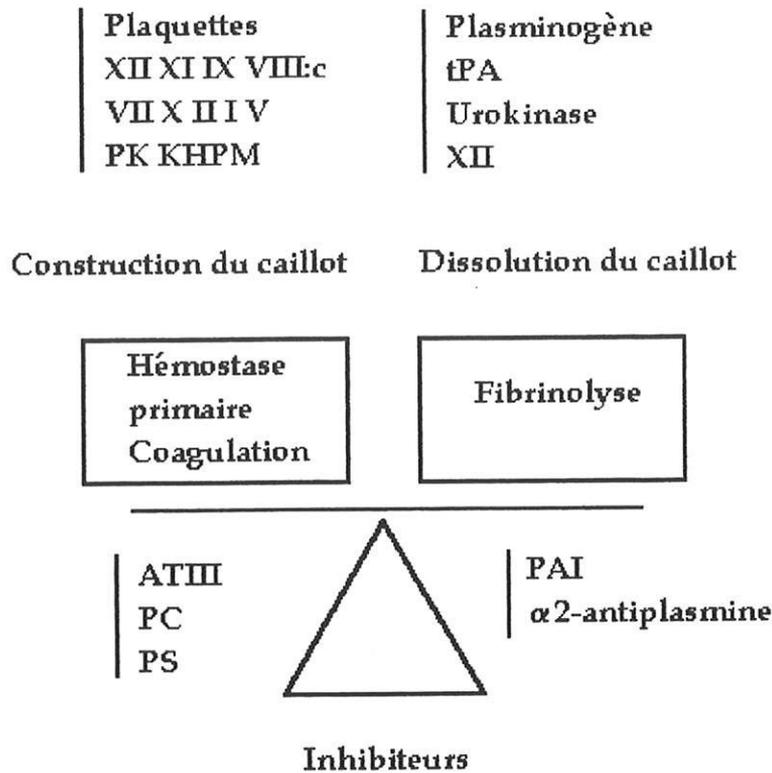
- diminution de synthèse ou synthèse d'une protéine anormale (dysfibrinogénémie)
- existence d'un inhibiteur pathologique (anticoagulant circulant) ou acquis (héparine)
- consommation (CIVD)
- protéolyse (fibrinolyse, thrombolyse)
- chélation anormale d'un facteur.

**Tableau 1: Protéines plasmatiques de la coagulation**

(d'après JOSSO F, Traité de Médecine, GODEAU P, 1987, Ed Flammarion, p 3446)

Numéro	Nom	Synthèse	Poids moléculaire (dalton 10 <sup>3</sup> )	1/2 vie
I	Fibrinogène	Foie, mégacaryocyte	340	3 - 4 j
II	Prothrombine	Foie	70	3 - 5 j
V	Proaccéléline	Foie, mégacaryocyte	300	15 - 24 h
VII	Proconvertine	Foie	53	4 h
VIII	Antihémophilique A	Foie	280	16 h
vWF	Willebrand	Endothelium	>10 <sup>3</sup>	
IX	Antihémophilique B	Foie	55	30 h
X	Stuart	Foie	59	36 - 48 h
XI	Rosenthal	Foie	160	2 - 3 j
XII	Hageman	Foie	80	2 j
XIII	FSF*	Foie, mégacaryocyte	330	7 j
Prékallicroéine	Fletcher	Foie, endothelium?	85	-
Kininogène HPM	Flaugeac	Foie, endothelium?	120	6,5 j

Les numéros III (thromboplastine tissulaire), IV (calcium) et VI (accéléline) ne sont pas usités. \*Facteur de stabilisation de la fibrine.



**Figure 2a:** La coagulation est un équilibre délicat (ANKRI A, "L'hémostase, guide de pratique quotidienne, éd Sanofi Winthrop, 1994, p 4).

## 2.2 - PROTHROMBINOFORMATION

L'activation par protéolyse du facteur X peut se faire par deux voies, selon le mécanisme déclenchant. La voie extrinsèque, par protéolyse du facteur tissulaire et du facteur VII complexés sous l'influence du calcium, et la voie intrinsèque, par l'activation du facteur XI en présence de facteur XII, de prékallicroïne, de kininogène de haut poids moléculaire. Le facteur XI en présence de calcium active le facteur IX. Le facteur VIII, catalysé par la thrombine, agit comme cofacteur du facteur IX pour former le complexe VIII-IX-phospholipides-calcium, appelé également prothrombinase.

### 2.2.1 - VOIE EXTRINSEQUE

La voie extrinsèque de la coagulation est définie par l'activation des phénomènes de coagulation par l'adjonction *in vitro* de thromboplastine tissulaire (extrait tissulaire lipoprotéique = facteur III), provenant du cerveau, du poumon et du placenta. Elle est formée d'une glycoprotéine membranaire (apoprotéine III) activée par une liaison avec des phospholipides. En présence de calcium, la thromboplastine tissulaire est l'activateur le plus puissant de la coagulation, et active le facteur VII. Celui-ci peut alors activer le facteur X en présence de facteur Va et de calcium, avec comme phospholipide celui de la thromboplastine. La thromboplastine tissulaire est aussi capable d'activer le facteur IX après activation du facteur VII, ce qui souligne les interactions multiples entre les deux voies d'activation de la coagulation (figure 2b).

### 2.2.2 - VOIE INTRINSEQUE

Elle est déclenchée par le seul contact d'une surface non endothéliale (collagène), ou par toute surface chargée négativement, comme le verre, le kaolin, la cébite. Se déclenche alors "la phase contact", qui comprend quatre facteurs plasmatiques, Fletcher (prékallicroïne = PK), Flaageac (kininogène de haut poids moléculaire = KHPM), XI et XII. Leur interaction aboutit à la formation de facteur IX activé. Cette phase contact peut aussi être activée par les cellules endothéliales lésées et surtout par les plaquettes activées par l'ADP et le collagène. La prékallicroïne en présence de KHPM active le facteur XII, qui active le facteur XI, qui active alors le facteur IX, en présence de calcium. Ce dernier active à son tour le X, en présence de VIIIa et du facteur 3 plaquettaire (F<sub>3</sub>P) (figure 2b). L'activation des facteurs IX, X et II se fait à la surface des micelles phospholipidiques plaquettaires, le VIII étant déjà activé par des traces de thrombine, comme le facteur V. L'origine de cette thrombine reste peu claire actuellement (plaquette?). Le complexe formé par le X<sub>a</sub>-Va-F<sub>3</sub>P-Ca constitue la prothrombinase.

A noter, l'existence d'une production de facteur tissulaire par les leucocytes sanguins, les macrophages et les monocytes activés par des processus inflammatoires, immunologiques ou infectieux, et développant une activité procoagulante. De même, la cellule endothéliale ayant acquis une activité procoagulante active la coagulation par la voie extrinsèque, puis intrinsèque sans passer par la phase contact.

De ces interactions, il ressort qu'un déficit en facteur Fletcher, Flaageac ou XII ne s'accompagnera pas d'hémorragie, car la coagulation peut être activée par les plaquettes, au contraire d'un déficit en facteur XI.

### **2.3 - THROMBINOFORMATION**

La prothrombinase scinde la prothrombine en thrombine, ou facteur IIa, et comprend les facteurs V et X activés, assemblées autour d'une micelle phospholipidique grâce au calcium. Le facteur V est nécessaire à la rapidité de transformation de la thrombine, et est catalysé par la thrombine (figure 2b).

Le mécanisme de formation de la thrombine est coopératif ou autocatalytique, par rétroaction de la thrombine sur les plaquettes, la production de facteur 3, l'augmentation de l'activité des facteurs V et VIII. In vitro, la vitesse de la formation de la thrombine dépend de plusieurs facteurs, dont l'importance du facteur déclenchant, du contact (nature, surface, durée), de la concentration des facteurs plasmatiques et de la concentration des antithrombines.

### **2.4 - FIBRINOFORMATION**

La thrombine détache successivement du fibrinogène les fibrinopeptides A et B, de charge négative, et laisse les monomères de fibrine. Ceux-ci se polymérisent transversalement et longitudinalement par des liaisons hydrogène fragiles, puis par des liaisons covalentes sous l'action enzymatique du facteur XIII activé par la thrombine, en présence de calcium (figure 2b). La rétraction du caillot intervient alors, grâce aux plaquettes, et dépend de l'hématocrite et du fibrinogène. La rétraction est inversement proportionnelle à ceux-ci, et rapproche les berges de la plaie.

## **2.5 - REGULATION DE LA COAGULATION**

Il existe une régulation fine à tous les étages de l'hémostase par la présence d'inhibiteurs ou d'enzymes, qui empêchent dans des conditions normales l'activation explosive de la cascade de la coagulation.

Elle fait appel à deux systèmes, l'un intervenant sur la coagulation proprement dite, diminuant le taux des facteurs activés, l'autre sur le caillot déjà constitué, permettant une solubilisation limitée (figure 2b).

### **2.5.1 - INHIBITEURS DE LA COAGULATION**

#### **2.5.1.1 - ANTITHROMBINE III**

L'inhibiteur le plus important et le plus anciennement connu est l'antithrombine III, ou premier cofacteur de l'héparine, synthétisé dans le foie.

Elle inhibe plusieurs facteurs activés (IX, X, XI, XII, Fletcher, plasmine), diminue la vitesse de formation de la thrombine et inhibe la thrombine formée par complexation irréversible.

La présence d'héparine augmente l'activité de l'ATIII, son activité inhibitrice devenant quasi-instantanée. Une fois le complexe thrombine-antithrombine formé, l'héparine est libérée et se fixe sur une autre molécule d'ATIII pour poursuivre l'inhibition.

In vivo, le dermatan-sulfate de la cellule endothéliale augmente l'activité de l'ATIII (et du cofacteur II de l'héparine, voir ci-dessous), dans le cadre de la régulation physiologique de la coagulation.

#### **2.5.1.2 - LE COUPLE PROTEINE C-PROTEINES**

Ces protéines synthétisées dans le foie sont des protéines vitamine K-dépendantes.

Le complexe protéine C-protéine S dégrade les facteurs Va et VIIIa, après activation de la cellule endothéliale par la thrombine, réaction accélérée en présence de

thrombomoduline sur la membrane endothéliale. La fixation de la protéine C activée à son cofacteur, la protéine S, permet l'activité de la protéine C.

La protéine C jouerait également un rôle dans la fibrinolyse, en inactivant un inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI-1), avec comme résultat une augmentation de la fibrinolyse.

#### **2.5.1.3 - LE DEUXIEME COFACTEUR DE L'HEPARINE**

C'est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie, formant avec la thrombine un complexe stable. Son activité est potentialisée par l'héparine non fractionnée, et par le dermatan-sulfate. Il n'a pas d'action, sur les facteurs IXa, Xa, VIIa, et la plasmine. Il n'est pas inhibé par la glycoprotéine riche en histidine (HGRP).

#### **2.5.1.4 - AUTRES INHIBITEURS**

On connaît d'autres inhibiteurs physiologiques, comme l' $\alpha_1$ -antitrypsine et l' $\alpha_2$ -macroglobuline. Les deux derniers possèdent une action inhibitrice sur la thrombine et respectivement sur les facteurs XIa et Fletcher.

L'inhibiteur de la  $C_1$ -estérase agit sur la phase contact, en inhibant les facteurs Fletcher, XIIa et XIa.

Un inhibiteur de la voie extrinsèque est décrit depuis peu, et serait actif sur la thromboplastine tissulaire et le facteur VII en présence de facteur Xa (EPI = Extrinsic pathway inhibitor).

Ces facteurs représentent les inhibiteurs physiologiques de la coagulation. On décrit de plus des inhibiteurs acquis au cours de pathologies auto-immunes ou au cours de l'hémophilie, et classés en fonction de leur site d'action. Il s'agit des antithrombines, des antithromboplastinogènes et des antiprothrombinases.

#### **2.5.2 - SYSTEME FIBRINOLYTIQUE**

C'est un système de solubilisation du caillot de fibrine, très semblable dans son organisation au système de la coagulation. Il intervient en intra- ou en extra-vasculaire,

et semble plus efficace pour diminuer la quantité de fibrine sur un site plutôt que pour dissoudre un caillot déjà constitué. Les produits de dégradation sont éliminés par le système réticulo-endothélial.

Trois voies permettent l'activation d'une glycoprotéine synthétisée dans le foie, le plasminogène, dont l'activation en plasmine initie la fibrinolyse.

- la voie extrinsèque, où l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) est libéré par la cellule endothéliale au contact du caillot, après stimulation appropriée, notamment par la thrombine.

- deux voies intrinsèques, l'une faisant intervenir la phase contact de la coagulation, notamment le facteur XII, l'autre un précurseur de l'urokinase présent dans le plasma (u-PA), celui-ci transformant directement le plasminogène en plasmine.

La plasmine agit sur le caillot stabilisé par le facteur XIII, et libère des produits de dégradation de poids moléculaire variable en fonction du temps d'incubation. Certains de ces produits exercent une action inhibitrice sur les phases conduisant à la formation du caillot. On décrit actuellement plusieurs peptides provenant de ces processus de dégradation, comme les fibrinopeptides B $\beta$ <sub>1-42</sub>, B $\beta$ <sub>15-42</sub>, et les D-dimères.

Elle hydrolyse également le fibrinogène, les facteurs V et VIII, et la GPIb à la surface plaquettaire.

Plusieurs inhibiteurs de la fibrinolyse sont actuellement décrits:

- l'antithrombine III

- l' $\alpha_2$ -macroglobuline

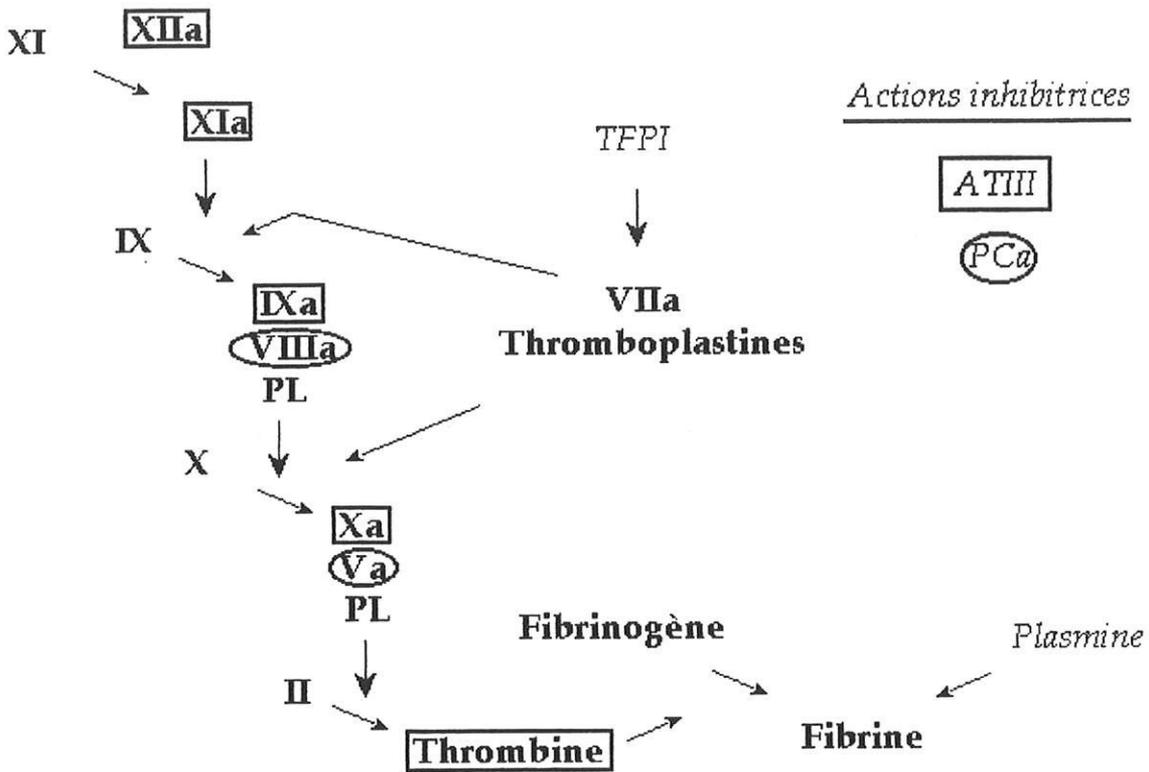
- l' $\alpha_1$ -antitrypsine

- le C<sub>1</sub>-inhibiteur

- les PAI (Plasminogen Activator Inhibitor) de type 1 et 2

- la glycoprotéine riche en histidine (HRGP)

- l' $\alpha_2$ -antiplasmine.



**Figure 2b:** Schéma des voies de la coagulation, incluant les principaux inhibiteurs (ATIII: antithrombine III, PCa: protéine C activée, TFPI: tissue factor pathway inhibitor).

**In vivo, la distinction entre les deux systèmes d'activation est moins nette: les facteurs IX et X sont activés par la libération de facteur tissulaire lors de l'effraction vasculaire, et contribuent à l'amplification de l'effet du stimulus déclenchant. Les premières traces de thrombine sont détectables dans les premières secondes de l'activation des plaquettes par le tissu sous-endothélial, au niveau de l'interface plasma/plaquette adhérente. La thrombine favorise sa propre formation par l'intermédiaire des facteurs V et VIII, et l'inhibe par la protéine C. Ceci favorise un processus explosif à partir d'un stimulus initial minime. La limitation de celui-ci est assurée par les systèmes inhibiteurs et par le débit sanguin, qui dilue les produits formés localement, et maintient la concentration des inhibiteurs. Ceux-ci permettent un contrôle à chaque étape du processus de la coagulation.**

### 3 - EXPLORATION DE L'HEMOSTASE

#### 3.1 - EXPLORATION DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE

L'exploration du premier temps de la coagulation sanguine fait appel à deux tests principaux, permettant de suspecter une prédisposition hémorragique. Il s'agit d'un test quantitatif, la numération plaquettaire, et d'un test global de la coagulation, le temps de saignement. Pour affiner la recherche d'une pathologie de l'hémostase primaire, on peut y ajouter d'autres explorations, qui restent peu courantes.

##### 3.1.1 - LA NUMERATION PLAQUETTAIRE

C'est un test quantitatif, renseignant sur le nombre de plaquettes circulantes à un moment donné.

Il ne préjuge en rien de la fonctionnalité des plaquettes. La constatation d'une thrombopénie doit faire rechercher un certain nombre de pathologies, exogènes, myéloprolifératives, de consommation, immunologiques, constitutionnelles ou un hypersplénisme, qui ne s'accompagnent pas toujours d'un saignement clinique.

La technique de référence est celle de BRECHER-CRONKITE, avec hémolyse des globules rouges par l'oxalate d'ammonium, puis numération plaquettaire au microscope à contraste de phase. Une autre technique actuellement disponible est le comptage par l'intermédiaire d'un appareil, soit après sédimentation spontanée et correction en fonction de l'hématocrite, soit par comptage direct, en même temps que la numération globulaire et leucocytaire.

La précision de la numération par microscopie est de 15 à 20 %, et de 5 à 10 % par compteur de particule. L'examen des plaquettes sur lame colorée doit être associée systématiquement, et juge de la richesse en plaquettes et de leur morphologie.

L'hémostase est modifiée en dessous de  $100.10^9/l$  plaquettes, et un saignement spontané peut apparaître en dessous de  $10$  à  $20.10^9/l$  plaquettes.

Le temps de saignement permet de sensibiliser l'exploration de l'hémostase primaire par la numération plaquettaire :

- un TS plus long que ne le voudrait le nombre de plaquettes doit faire rechercher une thrombopathie associée
- un TS plus court que prévu dans le cadre d'une thrombopénie évoque la présence d'une moëlle active, avec des plaquettes circulantes jeunes et hyperactives
- un TS allongé sans thrombopénie évoque une maladie de Willebrand, imposant l'exploration du complexe facteur VIII-vWF.

### *3.1.2 - LE TEMPS DE SAIGNEMENT*

Initialement décrit par MILLIAN en 1901, puis codifié par DUKE en 1910, c'est le temps écoulé entre une coupure de la peau et l'arrêt du saignement. Il est indépendant du temps de coagulation global. Il est pratiqué à l'oreille, avec une bonne reproductibilité d'une oreille à l'autre, une importante variabilité en fonction de l'opérateur. Le temps de saignement (TS), est l'expression de l'hémostase primaire, par la technique simple de DUKE, ou plus sensible d'IVY.

Un temps de saignement allongé fait suspecter l'existence d'une anomalie de l'hémostase primaire (plaquettes, fibrinogène) ou d'un trouble profond de la coagulation. Il est proposé pour:

- orientation diagnostique dans les désordres de l'hémostase, notamment avec atteinte de la fonction plaquettaire
- prédiction d'un saignement
- surveillance thérapeutique.

Plusieurs auteurs tentent d'augmenter la sensibilité de la technique en changeant le site de l'incision (IVY 1935), avec une contre-pression par un tensiomètre, puis en remplaçant les coupures au stylet par une (O'BRIEN 1951, BORCHGREVINK 1958) ou plusieurs incisions (HJORT et STORMORKEN 1957), car les blessures vasculaires sont peu standardisables. La reproductibilité reste le problème majeur, et la normale est de 6 minutes, (extrêmes 2 à 12 minutes). En 1969, MIELKE utilise un dispositif

standardisant l'incision (Template), ce qui permet au TS sur l'avant-bras d'être plus reproductible que par la technique de DUKE, mais aussi un peu plus long.

Les techniques actuellement utilisées sont la technique d'IVY-BORCHGREVINK (IVY-incision), et la technique d'IVY-trois points. Elle se pratique à distance des vaisseaux, sur la face antérieure de l'avant-bras, avec un tensiomètre gonflé à 40 mm Hg sur le bras. L'incision peut se faire horizontalement, ou verticalement, ce qui réduit le nombre de cicatrices, mais diminue le TS en le rendant moins sensible, par le rapprochement des berges de la plaie. La technique trois points se fait à l'aide d'un stylet, avec trois blessures punctiformes en triangle.

L'incision horizontale est la technique la plus fiable, les normales sont de 4 à 8 minutes pour l'IVY-incision et de 2 à 5 minutes pour l'IVY-trois points.

Le principe est la section de petits vaisseaux, avec chronométrage de l'arrêt du saignement à 30 secondes près. On éponge le saignement par un papier buvard. Les premières gouttes sont petites, à cause de la vasoconstriction initiale, puis deviennent plus importantes, avant de se tarir. Il semble que le chronomètre doive être arrêté dès que la sérosité qui s'échappe du caillot devient claire.

Il est possible d'étudier la solidité du caillot en regonflant secondairement (après une demi-heure) le tensiomètre, ce qui explore la qualité du clou plaquettaire. Chez l'hémophile, par exemple, le saignement reprend après la chute du caillot initial.

Certains paramètres allongent le TS, comme un hématokrite très abaissé, ou une thrombopénie, alors qu'une fragilité capillaire ne l'altère en règle pas.

Le temps de saignement est de réalisation difficile au bloc opératoire à cause de:

- l'accès difficile du malade
- du temps d'immobilisation ( au moins 9 min)
- du brassard gonflé difficile à installer sur ces malades ayant plusieurs accès vasculaires
- et surtout de la nécessité d'un tamponnement précis pour une mesure fiable.

C'est un test global, clinique, dont la reproductibilité et la validité restent discutées malgré standardisation <sup>66,67,88</sup>. Compte tenu de ses limitations, il ne semble pas

utilisable en routine pour le dépistage d'une anomalie de l'hémostase ou pour la surveillance d'un traitement, mais il conserve son utilité pour l'exploration de la fonction plaquettaire <sup>49</sup>.

Malgré les réserves liées à cette technique, le temps de saignement permet une appréciation de la fonction plaquettaire <sup>49,66,67,88,132</sup>, et se révèle bien corrélé au thromboélastogramme par ESSELL <sup>35</sup>, dans un travail étudiant la prédictibilité de ces deux tests pour le saignement postopératoire après circulation extra-corporelle en chirurgie cardiaque. D'autres auteurs ne confirment pas ces résultats, et préfèrent le thromboélastogramme pour la détection des désordres de la coagulation périopératoire <sup>89,73</sup>.

### **3.2 - EXPLORATION DE LA COAGULATION**

Les tests de coagulation mesurent le temps de coagulation d'un plasma par rapport à la coagulation d'un plasma de référence, dans des conditions identiques.

#### **3.2.1 - VOIE EXTRINSEQUE**

Le temps de Quick mesure le temps de coagulation d'un plasma citraté recalcifié en présence d'un excès d'extraits tissulaires, exprimé en pourcentage d'un plasma témoin de référence (temps de prothrombine = TP).

Il renseigne sur l'activité prothrombinique du plasma, et est fonction de l'activité des quatre facteurs qui composent ce complexe. L'activation par la thromboplastine tissulaire permet d'activer la voie extrinsèque. L'activité des thromboplastines utilisées peut varier, ce qui nécessite la comparaison à une thromboplastine de référence, et l'expression en International Normalized Ratio (INR).

Les valeurs normales sont supérieures à 70 %, les variations liées à l'âge restant peu importantes. Le nouveau-né peut avoir un TP aux alentours de 15 à 30 %, par immaturité hépatique ou déficit en vitamine K. Le minimum est observé vers le 3e ou 4e jour de vie, et remonte à la normale vers le 8e jour.



La sensibilité du test est faible pour des valeurs entre 50 et 100 % d'activité, et bien meilleure pour des valeurs inférieures à 50 %.

Des précautions particulières sont nécessaires pour son interprétation en présence d'héparine, qui possède une action antithrombinique. On utilise une thromboplastine contenant un inhibiteur de l'héparine, ou un adsorbeur d'héparine dans le milieu, pour éviter les interférences.

Un déficit en fibrinogène inférieur à 1 g/l, une anomalie qualitative du fibrinogène diminuera la coagulation, et altèrera le test, qui ne reflètera plus uniquement l'activité prothrombinique.

Il existe d'autres erreurs liées à une polyglobulie ou une anémie importantes, dont la constatation impose un facteur correctif, ou à une procédure de recueil inappropriée. Le prélèvement par ponction veineuse franche est recueilli dans un tube de plastique (polypropylène), ou un tube de verre siliconé, pour éviter l'activation de la phase contact. Le test doit être réalisé dans les quatre heures suivant le prélèvement, la diminution de la proaccélérine, facteur labile allongeant artificiellement le TP

L'allongement du TP peut être dû à un déficit qualitatif ou quantitatif d'un des facteurs étudiés, congénital ou acquis. Les atteintes acquises les plus fréquentes sont:

- une atteinte hépatique avec défaut de synthèse
- un traitement par anti-vitamine K
- une fibrinopénie sévère par consommation (CIVD), ou destruction (fibrinolyse)
- apparition d'un anti-coagulant circulant.

D'autres méthodes de dosage de la prothrombine ne faisant pas intervenir la coagulation existent, mais ne seront pas décrites.

### *3.2.2 - VOIE INTRINSEQUE*

Le temps de céphaline est le temps de coagulation d'un plasma citraté recalifié en présence d'un substitut lipidique des plaquettes, la céphaline. L'utilisation d'un activateur supplémentaire (temps de céphaline avec activateur = TCA) comme le

kaolin ou la célite diminue les variations expérimentales, et active complètement la phase contact. Cet examen reste sensible au déficit des facteurs contact.

C'est un examen sensible, de grande utilité. Il est utile pour la surveillance d'un traitement héparinique, ou pour le diagnostic d'une hémophilie ou du déficit d'un facteur contact. En dehors de ces étiologies, un allongement du TCA reflète les mêmes causes qu'un TP allongé. Un allongement du TCA non corrigé par l'adjonction d'un volume égal de plasma témoin est fortement évocateur de la présence d'un anticoagulant circulant.

### **3.2.3 - LE FIBRINOGENE**

Plusieurs méthode de dosage existent, qui permettent un diagnostic quantitatif. Une discordance entre le dosage, les tests de coagulation usuels et la clinique doit faire suspecter une dysfibrinogénémie.

Le taux plasmatique normal est de 1,5 à 3 g/l chez l'enfant, 2 à 4 g/l chez l'adulte. L'âge, le tabagisme, l'obésité augmentent le fibrinogène, comme l'inflammation et l'infection. Ces derniers facteurs peuvent augmenter les taux plasmatiques jusqu'à 15 g/l, ce qui est corrélé statistiquement à une incidence élevée de thromboses.

Les étiologies des diminutions du fibrinogène incluent les causes congénitales ou acquises de défaut de synthèse (afibrinogénémie, atteinte hépatique), et de consommation anormale (CIVD, fibrinolyse primitive ou secondaire).

Le dosage quantitatif de chacun des facteur renseigne également sur la coagulation, mais ne peut être utilisé en pratique quotidienne sans élément d'orientation.

**Le temps de prothrombine, le temps de céphaline activé et la numération plaquettaire sont des tests de laboratoire, et évaluent chacun un des temps de la coagulation. La numération plaquettaire évalue la possibilité de formation du clou plaquettaire, soit l'hémostase primaire. Les temps de prothrombine et de céphaline activé explorent la fibrinofomation, mais aussi et respectivement, les parties extrinsèque et intrinsèque de la thrombinofomation.**

### **3.3 - THROMBOELASTOGRAMME**

#### **3.3.1 - HISTORIQUE**

Le thromboélastogramme (TEG) est décrit pour la première fois par HARTERT en 1948. Son utilisation était alors limitée à la recherche, la complexité de son utilisation en réduisant la diffusion en clinique.

Le principe séduisant de cet appareil avait conduit plusieurs équipes à décrire son utilisation sur sang total pour l'exploration globale de la coagulation.

On relève ainsi dans la littérature plusieurs méthodes d'interprétation du tracé du TEG, la procédure de recueil restant identique <sup>17,21</sup>. Les paramètres décrits par COHEN et coll semblaient alors les plus adaptés à la pratique clinique, et décrivaient trois zones distinctes d'analyse: le **rk**, l'angle  $\alpha$  et le **MA**.

Les dernières années ont vu sa réutilisation selon la technique d'analyse décrite par COHEN et coll, mais avec une procédure simplifiée par KANG <sup>58</sup>. l'évaluation des propriétés visco-élastiques du sang en période périopératoire est ainsi possible par un simple et unique prélèvement, dans un délai de 20 à 30 mn.

L'encombrement lié à l'appareil reste modeste, et la présence de deux canaux séparés autorise des examens répétés, un couplage informatique autorisant l'interprétation immédiate et fiable des données.

#### **3.3.2 - TECHNIQUE**

La technique consiste à introduire 0,36 ml de sang dans une cupule positionnée dans le thromboélastographe. La cupule est chauffée à 37° C et animée d'un mouvement rotatif alternatif de 4,5° autour de son axe central.

Il est nécessaire d'introduire le prélèvement dans la cupule en moins de cinq minutes, pour éviter les phénomènes d'activation de la coagulation décrits par ORLILOVSKY et coll. On élimine de plus le premier millilitre du prélèvement après agitation, pour éliminer d'éventuels débris tissulaires ou un caillot débutant dans le bec de la seringue.

On immerge alors dans la cupule un piston, relié par un fil de torsion à l'appareil de mesure (Figure 3). Il existe un espace de 1 mm entre les bords de la cupule et le piston. Il est nécessaire de rajouter quelques gouttes de paraffine liquide à la surface du sang dans la cupule afin d'éviter la dessiccation du caillot pendant la procédure.

La coagulation débute dans la cupule, des brins de fibrine se constituent progressivement entre le fil de torsion et la cupule mobile. Un couplage apparaît progressivement entre la cupule et le piston baignant dans la cupule, transmis à l'appareil de mesure. Les mouvements retransmis au piston sont convertis en signaux électriques par l'appareil, puis en signaux digitaux, interprétés en continu par séquences de 16 signaux d'une milliseconde, apparaissant en temps réel sur l'écran du micro-ordinateur.

L'analyse de ce tracé décomposé en plusieurs paramètres transversaux et longitudinaux, renseigne sur la coagulation globale, l'interaction des plaquettes avec les protéines de la coagulation plasmatiques, de l'agrégation initiale jusqu'à solidification du caillot, voire renseigne sur le degré d'une fibrinolyse. Les paramètres longitudinaux sont des données en fonction du temps, alors que les paramètres transversaux évaluent les processus dynamiques de formation du caillot (Figure 4).

L'interprétation des données obtenues est possible dès leur obtention à l'écran, en moyenne vingt minutes pour obtenir le  $r$ , le  $k$  et le  $\alpha$ . Le  $MA$  et, par conséquent l'index, sont recueillis en moyenne après 40 à 45 minutes.

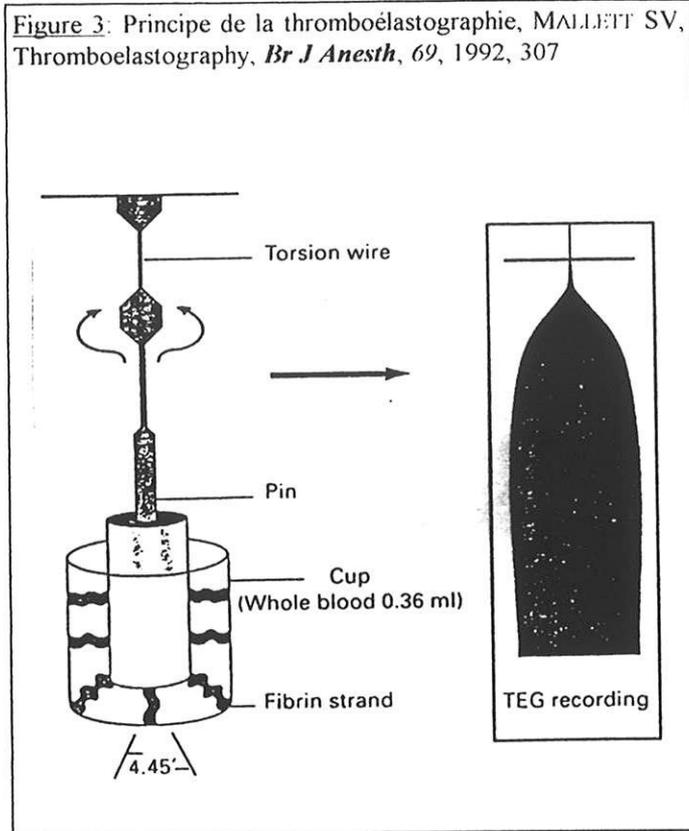
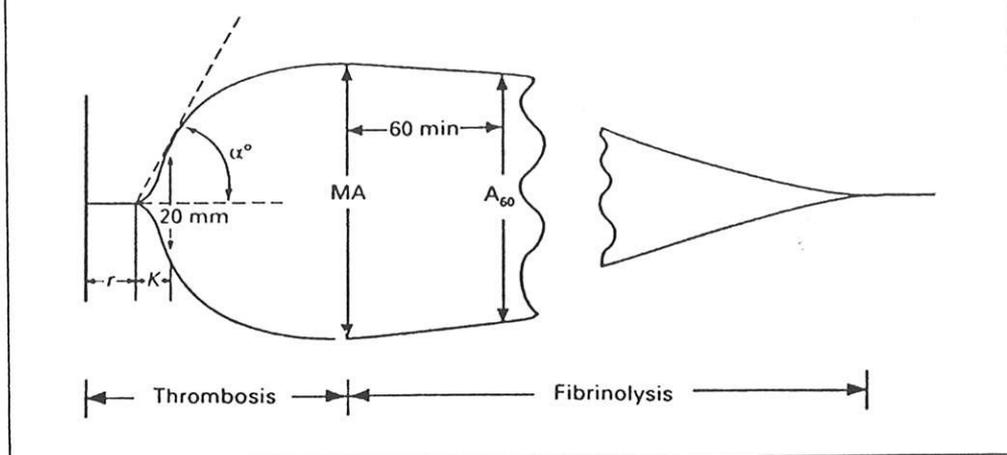


Figure 4: aspect et zones d'analyses du thromboélastogramme MAILLET SV, Thromboelastography, *Br J Anesth*, 69, 1992, 307



Une transcription sur papier est possible pour l'interprétation et la conservation dans le dossier, et la plupart des appareils commercialisés permettent l'étude de deux échantillons distincts.

### 3.3.3 - INTERPRETATION

La coagulation est un processus incluant des interactions entre les facteurs plasmatiques et les éléments cellulaires intra-vasculaires. L'analyse de l'hémostase par le TEG permet une appréciation de la formation du caillot, de sa rétraction et de sa lyse de façon plus satisfaisante que l'étude isolée de chacun des paramètres par les tests classiques.

#### 3.3.3.1 - PARAMETRES MESURES

Le **r** ou temps de réaction, représente en millimètres (1 mm = 30 secondes) le temps entre le positionnement du prélèvement de sang dans la cupule et la formation des premiers brins de fibrine et d'agrégats plaquettaires. On définit arbitrairement l'apparition de ceux-ci par un écartement de deux millimètres des deux branches du tracé. La normale est de 19 à 28 mm (8 à 14 min). Le **r** reflète les phénomènes enzymatiques préalables à formation de la fibrine, et donc la présence des facteurs

plasmatiques de la coagulation et leur inhibition. L'intérêt des tests usuels se limite habituellement à ce stade de la coagulation.

Un **r** allongé dénote:

- un déficit en facteurs
- une hypofibrinogénémie
- une anticoagulation par l'héparine

Un **r** court suggère l'apparition d'une hypercoagulabilité.

Le **r** est bien corrélé au temps de recalcification, mais peut être un peu plus long du fait de la sensibilité plus importante du TEG à un défaut d'adhésion du thrombus.

Le **k** ou temps de formation du caillot, représente en millimètres le temps nécessaire à un écartement de 20 mm des deux branches du tracé à partir de la fin du **r**. On l'exprime parfois couplé au **r**, formant ainsi l'intervalle **rk** (ou **r + k**). La normale est de 8 à 13 mm. Il reflète la fibrinoformation, et surtout la solidification du caillot, avec obtention d'un degré donné de viscosité.

Il dépend des facteurs de la coagulation, du fibrinogène et des plaquettes.

$\alpha$  est l'angle en degrés entre la ligne de base du tracé et une droite tracée entre les points **r** et **k**. Il indique la rapidité de solidification du caillot. La normale est de 29 à 43 degrés. Il évalue en fonction du temps la qualité des agrégats plaquettaires et de la fibrine formée, de façon plus significative que le **k**. En cas de thrombopénie sévère, il n'est pas possible d'obtenir ce dernier, et l' $\alpha$  représente la vitesse de formation du caillot de fibrine.

Une valeur basse dénote une hypofibrinogénémie ou une thrombopénie. Une valeur élevée évoque une hypercoagulabilité.

Une anticoagulation par l'héparine augmente le **r**, le **k**, et diminue le  $\alpha$ .

Le **MA** ou amplitude maximale, est l'écartement maximal obtenu entre les deux branches du tracé, exprimé en millimètres. La normale est de 48 à 60 mm. Il évalue la

résistance du caillot formé, et renseigne sur les propriétés de la fibrine, des plaquettes, et du facteur XIII <sup>113,129</sup>. Pour HOWLAND <sup>52,53</sup>, il reflèterait également la calcémie, dans une certaine mesure.

Une altération du MA dénote une altération qualitative ou quantitative de ces éléments:

-il est diminué dans les hypofibrinogémies et les thrombopénies, augmenté dans les cas contraires

-la diminution du MA, sans

altération de la numération plaquettaire et du fibrinogène évoque un déficit en facteur XIII

-une augmentation signe là encore un état d'hypercoagulabilité.

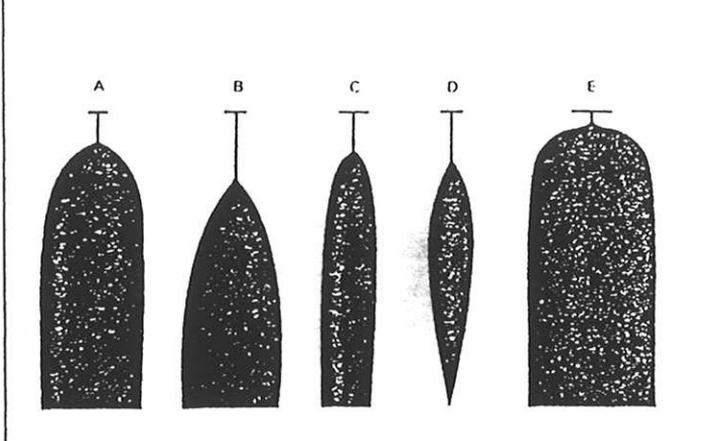
Les corrélations significatives les plus fréquemment retrouvées entre les valeurs du TEG et les paramètres classiques de la coagulation sont:  $r$  et TCA,  $k$  et fibrinogène, MA et fibrinogène, MA et plaquettes,  $\alpha$  et hématoците <sup>57,140</sup>.

### 3.3.3.2 - AUTRES PARAMETRES

Le  $A_{60}$  exprime l'amplitude du tracé soixante minutes après la mesure de MA, et indique la rétraction ou la lyse du caillot. Le  $A_{60}$  exprimé en pourcentage de MA donne un index de lyse du caillot de sang total, une valeur de moins de 80 % signant une fibrinolyse.

L'index fibrinolytique est calculé à partir de quatre mesures de l'amplitude du tracé par intervalles de cinq minutes après le MA. La surface sous la courbe, comparée

Figure 5: différents tracés thromboélastographiques en fonction de l'anomalie de l'hémostase en cause: A = tracé normal, B = Hémophilie:  $r$  et  $k$  allongés,  $\alpha$  diminué, C = thrombopénie: MA diminué, D = fibrinolyse: aspect en fuseau, E = hypercoagulabilité:  $r$  diminué, MA augmenté. MALLETT SV, Thromboelastography, *Br J Anesth*, 69, 1992, 307



à une surface où les branches du tracé ne convergeraient pas, donne un index signant la fibrinolyse s'il est supérieur à 15 %.

L'index de coagulation (CI) est calculé à partir des quatre valeurs mesurées sur le tracé, et reflète globalement la coagulation du sujet.

$$CI = -0,1227r + 0,0092k + 0,1665MA - 0,0241\alpha - 5,0220$$

Les normales sont comprises entre -2 et +2. Une hypercoagulabilité est montrée par des valeurs supérieures, une hypocoagulabilité par des valeurs inférieures.

### 3.3.4 - INTERET

Le TEG étudie la dynamique de formation du caillot, ainsi que sa stabilité et sa résistance. Les tests classiques se limitent à l'étude d'une portion isolée du processus entier, et ne prennent pas en compte les interactions des différentes voies impliquées.

Une corrélation stricte entre les paramètres du TEG et les tests de coagulation classiques est difficile, mais il est possible d'estimer quels sont les paramètres classiques intervenant dans les différentes zones de mesure du TEG. La combinaison des informations obtenues par ces procédés favorise une prise en charge raisonnée des troubles de coagulation.

Il existe plusieurs avantages à l'utilisation du TEG:

- facilité d'utilisation
- rapidité des résultats
- appréciation globale de l'interaction des protéines et des plaquettes
- sensibilité à l'héparine
- détection d'une fibrinolyse ou d'une CIVD
- facilité de détection de l'hypercoagulabilité
- pour certains, bonne prédictibilité du saignement postopératoire <sup>35,58.76.116</sup>.

L'intérêt du TEG est certain dans plusieurs circonstances:

- dépistage systématique avant procédure chirurgicale hémorragique
- évaluation d'un terrain hémorragique congénital ou acquis connu
- orientation diagnostique d'un saignement périopératoire
- surveillance d'un traitement modifiant l'hémostase

#### **3.3.4.1 - COAGULATION ET CHIRURGIE**

Les procédures chirurgicales actuelles permettent la prise en charge d'un grand nombre de pathologies, grâce à une connaissance plus approfondie du corps humain et de ses fonctions, mais également aux progrès des techniques chirurgicales et des matériaux biocompatibles.

Il n'en demeure pas moins que le geste chirurgical en lui-même provoque une agression de l'organisme, qui répond de façon à limiter le saignement induit par l'incision.

Le saignement chirurgical dépend de plusieurs paramètres:

- site et procédure opératoires, délabrement tissulaire, et surtout hémostase chirurgicale peropératoire
- troubles de l'hémostase
- température
- réponse neuroendocrine
- traitements

La réponse hémostatique est de plus susceptible de s'emballer, conduisant à un état hypercoagulable post- et parfois peropératoire, conduisant aux classiques complications thromboemboliques postopératoires. Plusieurs circonstances favorisent celles-ci, dont le type et la durée de l'intervention, mais surtout le terrain du patient (états "thrombophiliques"). Les facteurs mécaniques interviennent pour une grande part, mais les troubles de l'hémostase secondaires à l'incision chirurgicale ne sont pas à négliger.

L'incision chirurgicale provoque une réponse importante de l'organisme lésé, avec modifications de l'hémostase dues au traumatisme tissulaire, à la perte sanguine et à la consommation des plaquettes et des facteurs. La résultante est une réaction inflammatoire non spécifique avec synthèse protéique accrue. Plusieurs protéines de cette réaction sont procoagulantes, comme les composants du facteur VIII, rapidement majorés par le stress chirurgical <sup>15</sup>. Les processus de la coagulation visent à colmater les lésions chirurgicales, la fibrinolyse empêche une thrombose extensive et assure une revascularisation satisfaisante. Ces buts contradictoires sont atteints par un équilibre soigneux des deux phénomènes.

L'étude de ces processus était rendu difficile par la présence fugace des enzymes de la cascade de la coagulation dans le plasma, rapidement captées par leurs inhibiteurs. Depuis peu, il est possible de doser certains peptides provenant des réactions plasmatiques d'activation et d'inhibition de la coagulation. Le fragment  $F_{1+2}$  reflète l'activation de la thrombine par clivage de la prothrombine, le fibrinopeptide A est un marqueur de la formation de fibrine à partir de fibrinogène, les complexes thrombine-antithrombine sont un marqueur des processus de régulation, les fibrinopeptides  $B\beta_{1-42}$  et  $B\beta_{15-42}$  reflètent la fibrinolyse, comme la présence de complexes plasmine-antiplasmine. Ces tests, quoique primordiaux pour la recherche sur l'hypercoagulabilité, restent des explorations difficiles, d'interprétation délicate, peu utilisable en clinique journalière <sup>27,56,111</sup>.

Plusieurs auteurs trouvent une activation de la coagulation en période pré et peropératoire par un dosage du fibrinopeptide A <sup>27,42</sup>. L'augmentation des taux avec l'intensité de la stimulation (avant incision, après sternotomie), diminuent après anticoagulation efficace par l'héparine.

Ces facteurs,  $F_{1+2}$  et fibrinopeptide A, signent pour certains l'existence d'une hypercoagulabilité, sont également augmentés par un polytraumatisme, dénotant une activation de la coagulation dans cette circonstance <sup>111</sup>.

Une stimulation puissante provoque donc une activation de la coagulation, contrôlable par l'héparine.

Plusieurs auteurs ont montré l'existence d'une activation de la coagulation au cours de la chirurgie, avec hypercoagulabilité, puis une fibrinolyse primitive postopératoire précoce et transitoire, remplacée par une fibrinolyse secondaire postopératoire <sup>56,59</sup>. L'activation de la coagulation, appréciée sur la formation de thrombine, débute dès le début de la procédure chirurgicale, sans doute par relargage de thromboplastine tissulaire par les tissus endommagés. Les plaquettes circulantes varient en revanche peu dans ces études, éliminant une consommation associée. Le caractère primitif de cette fibrinolyse est affirmé par l'absence de D-dimères circulants.

L'hypercoagulabilité secondaire au geste chirurgical reste actuellement peu connue. Plusieurs hypothèses sont proposées, dont un déficit postopératoire transitoire en protéine C <sup>87</sup>, en protéine C, S et en ATIII <sup>31,99</sup>, associés à la classique hyperfibrinémie réactionnelle postopératoire, retrouvée par exemple dans le travail de DEWATCHER et coll, et imputée à l'agression chirurgicale <sup>30</sup>.

Parallèlement, une autre étude montre l'existence d'une hypercoagulabilité au cours du sepsis sévère avec hypoperfusion. Les taux d'ATIII sont bas, significativement diminués en cas d'évolution défavorable, et normalisés en cas de guérison <sup>23</sup>.

L'étude de TUMAN et coll en 87 sur sujets sains signale l'existence d'une "réserve de coagulation", dépistée par une hypercoagulabilité des paramètres du TEG, mise en jeu jusqu'à remplacement de 80 % du volume sanguin par cristalloïdes et concentrés globulaires. Un taux de facteurs de la coagulation de seulement 20 % suffit pour obtenir une hémostase satisfaisante, mais une dilution supplémentaire entraîne une hypocoagulabilité franche <sup>129</sup>.

Le rôle des hormones de stress sécrétées au cours de la chirurgie serait en partie à l'origine de cette hypercoagulabilité. L'adrénaline est une hormone dont l'augmentation au cours de l'agression chirurgicale est connue, du fait de la réponse de l'organisme au stimulus opératoire. L'adrénaline stimule par ailleurs la coagulation par l'intermédiaire des plaquettes. L'hypothèse de ces auteurs est que la libération de catécholamines et autres hormones de stress (angiotensine II, ...) en réaction au stimulus chirurgical, entraîne également une stimulation de l'hémostase, en même

temps qu'une augmentation des paramètres de l'hémodynamique. Cette notion de stress induisant une réponse notamment hémostatique est retrouvée dans plusieurs travaux.

Une hypercoagulabilité après hémorragie massive est remarquée chez l'homme et l'animal au cours de la chirurgie, à mesure que le temps opératoire augmente. Les modifications sont un raccourcissement du **r** et du **k**, une augmentation du  $\alpha$  et du **MA**<sup>82</sup>.

SAMAMA et coll, objectivent une activation des processus de la coagulation grâce au TEG, au cours du sepsis grave. Les paramètres modifiés sont là encore une augmentation de  $\alpha$ , du **MA** et de l'index<sup>102</sup>.

#### **3.3.4.1.1 - En chirurgie hémorragique**

Si la chirurgie provoque inéluctablement un saignement d'importance variable, certaines procédures chirurgicales entraînent constamment un saignement important, dont l'origine est en partie des troubles de l'hémostase induits. L'utilisation de produits sanguins est alors souvent majeure. Les inconvénients immunitaires et infectieux de ceux-ci font que leur prescription est actuellement contrôlée, les limitant aux circonstances où ils sont indispensables.

L'utilisation du produit sanguin nécessaire passe par une évaluation rapide de la coagulation dans son ensemble. Cette évaluation doit être fiable, rapidement disponible et reproductible. Les tests classiques ne prennent pas en compte la dynamique de formation du caillot ni sa solidité, mais suffisent habituellement pour corriger une coagulopathie peropératoire. Le délai d'obtention des résultats est néanmoins un obstacle pour l'équipe soignante. Une exploration globale de l'hémostase est actuellement possible par le TEG "au lit du malade"<sup>16</sup>, avec des résultats satisfaisants pour plusieurs équipes dans le diagnostic et la surveillance du traitement des troubles de l'hémostase périopératoires<sup>35.39.52.53.58-60.75-78.112-116.128-132</sup>.

##### **3.3.4.1.1.1 - En chirurgie cardiaque**

La coagulation est altérée par plusieurs mécanismes de survenue brutale:

- une dilution des facteurs de la coagulation, du fibrinogène et des plaquettes par le "priming", ou purge du circuit extra-corporel par un soluté de remplissage
- une dysfonction plaquettaire, favorisée par l'hypothermie, le contact avec le circuit de circulation extra-corporelle (CEC). Il existe une activation plaquettaire, perte de certaines protéines membranaires (GPIb), et du contenu des granules  $\alpha$ , avec diminution de l'adhésivité et de l'agrégabilité plaquettaires.
- une activation des systèmes fibrinolytique et contact de la coagulation, pouvant provoquer une coagulation intra-vasculaire disséminée ou une fibrinolyse.

VAN OEVEREN et coll ont décrit l'utilisation d'aprotinine (Trasylol, Bayer) dans la prévention de ce phénomène. Elle permettrait d'éviter la perte de GPIb à la phase initiale de la CEC, et réduit ainsi les pertes sanguines de façon prononcée <sup>135</sup>.

Plusieurs mécanismes sont suspectés:

- activité antiplasmine
- activité antikallicréine

L'aprotinine empêcherait le clivage de la GPIb par la plasmine, et conserverait aux plaquettes leur faculté hémostatique, avec comme résultat une diminution du saignement et de la coagulopathie.

- inhibition d'autres enzymes, dont l'élastase des polynucléaires neutrophiles activés par la CEC, ou la calpaïne, enzyme protéolytique présente à la surface de la membrane plaquettaire activée, qui seraient également susceptibles d'intervenir dans cette coagulopathie.

Plusieurs modalités d'évaluation de la coagulation au lit du malade sont actuellement disponibles.

L'activation de la coagulation d'un échantillon de sang total, ou ACT (activated clotting time = temps de coagulation activé), mesure la formation du caillot en présence de célite, par exemple, et permet une appréciation rapide de l'anticoagulation par héparine au cours de la chirurgie cardiaque. Un temps multiplié par 3 ou 4 est nécessaire pendant la circulation extra-corporelle <sup>96</sup>. Elle reste peu précise <sup>43</sup>, et peu

corrélée au saignement périopératoire <sup>44,112</sup>. De plus, elle ne renseigne pas sur la fonction plaquettaire, notablement altérée au cours de ces procédures <sup>42</sup>.

Un monitoring de l'activité de l'héparine est possible grâce au TEG, couplé ou non à un dispositif mesurant l'ACT, le TEG sensibilisant le résultat de l'ACT <sup>75</sup>. La céliste, qui active la phase contact et les plaquettes, permettrait grâce au TEG l'exploration d'une réserve fonctionnelle, constituée par le recrutement des facteurs et des plaquettes circulants. Ceci permet d'explorer des patients sous traitement interférant avec la coagulation <sup>131,132</sup>, par exemple sous héparine, le *r* étant alors équivalent au temps mesuré par ACT.

Un dispositif (Sonoclot) étudie au même titre que la TEG les propriétés visco-élastiques du sang total, et est bien corrélé aux paramètres de la coagulation appréciés par le TEG <sup>128</sup>. Cette étude montre la supériorité de ces tests globaux de l'hémostase sur les tests classiques, incapables d'apprécier la fonction plaquettaire et la dynamique de formation du caillot. Ces tests prédisaient en effet bien mieux le saignement postopératoire, en détectant de façon plus adaptée les perturbations de l'hémostase.

Plusieurs auteurs ajoutent une héparinase bactérienne aux prélèvements peropératoires de sang total, afin d'annuler complètement les traces d'héparine préopératoire pour l'interprétation de l'hémostase du patient. Il devient alors possible d'estimer la coagulation sous traitement par héparine (pendant la CEC), avec mise en évidence d'anomalies comme une dysfonction plaquettaire, une fibrinolyse, une dose de protamine trop faible ou au contraire trop importante, directement au bloc opératoire <sup>78,130</sup>. Le traitement adapté à la coagulopathie en cause est alors aisé, et permet d'éviter une prescription systématique de produits sanguins, parfois abusive.

Cette économie périopératoire de produits sanguins grâce à l'utilisation du TEG est décrite par plusieurs autres équipes <sup>59,60,76,112</sup>. La prévision du saignement postopératoire par dépistage précis des anomalies peropératoires de l'hémostase permet une compensation sélective du déficit observé, et diminue le recours systématique et empirique au plasma frais et aux plaquettes en cas de saignement important d'origine médicale <sup>128</sup>. D'autres auteurs ne retrouvent pas cette prédictibilité pour les pertes

postopératoires, le test restant utile pour le dépistage des troubles de la coagulation peropératoire <sup>138</sup>.

WHITTEN et coll montrent une meilleure détection de la fibrinolyse après circulation extra-corporelle par le TEG par rapport aux D-dimères <sup>139</sup>.

De plus, le TEG couplé aux autres tests de la coagulation permet d'orienter l'attitude en face d'un saignement postopératoire. Sa normalité fait rechercher plutôt une cause chirurgicalement curable, au contraire d'un TEG altéré qui incitera à corriger spécifiquement le désordre observé avant réintervention <sup>35</sup>.

#### *3.3.4.1.1.2 - En chirurgie hépatique*

La coagulopathie est corrélée à l'importance de la pathologie hépatique, et répond à plusieurs mécanismes:

-insuffisance hépatique, avec déficit de synthèse des facteurs I, II, V, VII, IX, X, XI de la coagulation, de l'ATIII et des protéines C et S, ainsi que de la plasmine et de son inhibiteur, l' $\alpha_2$ -antiplasmine. Les facteurs VIII, von Willebrand, l'activateur tissulaire du fibrinogène (t-PA) et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) ne sont pas perturbés. On trouve parfois une augmentation préopératoire du VIII et du fibrinogène, participant à une éventuelle hypercoagulabilité <sup>58</sup>.

-thrombopénie par hypersplénisme, dénutrition ou consommation, voire par hémorragie digestive

-défaut d'épuration par le foie de produits de dégradation de la fibrine et de facteurs activés dans la circulation pouvant conduire à un certain degré d'hypercoagulabilité, de fibrinolyse ou une coagulopathie de consommation

74.86.117

La procédure chirurgicale implique une altération profonde et prolongée de l'hémostase, favorisées par les anomalies préexistantes, encore aggravées par la dilution et la transfusion massives <sup>58</sup>. Le TEG préopératoire reflète ces anomalies, le **r** et le **k**

sont allongés, le  $\alpha$  et le MA sont diminués, par diminution de la coagulation par insuffisance hépatique.

Au cours de la phase anhépatique et à la phase initiale de la reperfusion, aucune synthèse de facteurs n'est possible et l'existence d'une fibrinolyse importante, voire explosive est actuellement reconnue <sup>74</sup>. L'aspect thromboélastographique est un aspect en fuseau avec retour rapide à la ligne de base, ou au maximum l'absence d'écartement des branches du diapason (figure 5).

La cause de cette fibrinolyse, souvent à l'origine d'un saignement important, semble être due à une élévation du taux d'activateur du plasminogène tissulaire (tPA), alors que la synthèse d' $\alpha_2$ -antiplasmine est interrompue <sup>3</sup>. Plusieurs hypothèses sont avancées pour cette augmentation de tPA:

- stimulation des cellules endothéliales par l'hypothermie ou le shunt veino-veineux
- relargage par les tissus lésés ou hypoperfusés
- réduction de sa clairance hépatique

La reperfusion du greffon hépatique suffit habituellement à normaliser la coagulopathie, dans un délai plus ou moins long, la phase initiale étant aggravée par l'acidose, l'hypothermie et les substances relarguées par la reperfusion. KANG et coll utilisent le TEG à la phase initiale de la reperfusion, et montrent un  $r$  et un  $rk$  allongés, un MA et un  $\alpha$  diminués. Ceci reflète la diminution d'activité des facteurs de la coagulation, des plaquettes et du fibrinogène, une fibrinolyse pouvant s'associer, objectivée par un temps de lyse du caillot raccourci. Le TEG permet de surveiller de façon répétée la correction des troubles de l'hémostase observés, jusqu'à normalisation. Cette normalisation est favorisée par la reprise d'une sécrétion biliaire, et d'un métabolisme du citrate.

Le TEG fournit aussi des informations sur les processus complexes de la coagulation, comme une coagulopathie de consommation ou une fibrinolyse. Ces informations sont à la fois plus précises et plus rapidement accessibles que les données classiques, notamment le dosage des D-dimères et le temps de lyse des euglobulines

39,52,53,114,115,118,125,139. Le traitement est plus précoce, la compensation des désordres observés est à la fois précise et adaptée par la répétition du TEG, avec là encore une réduction des besoins en produits sanguins. L'aprotinine trouve ici encore son indication, l'effet du traitement étant surveillé en temps réel <sup>4,57</sup>.

L'efficacité de la thromboélastographie pour la surveillance et le traitement des coagulopathies peropératoires conduit KANG et coll à proposer un arbre décisionnel des traitements par produits sanguins basé sur les critères du TEG <sup>58</sup>. Ils rapportent une diminution sensible de l'utilisation de produits sanguins par une surveillance plus précise et intensive de la coagulation:

- un  $r$  augmenté de façon importante fait prescrire 2 à 4 unités de plasma frais
- un  $\alpha$  diminué avec MA normal fait utiliser 6 à 12 unités de cryoprécipité (fibrinogène)
- un MA diminué impose la transfusion de plaquettes, même avec numération plaquettaire dans les limites de la normale.

La période postopératoire s'accompagne également d'anomalies marquées de l'hémostase, avec remontée progressive des taux des facteurs de l'hémostase, sans que les taux des protéines régulant celle-ci soient encore normalisées. On note ainsi un déficit en ATIII, et des protéines C et S d'origine inconnue, pouvant durer jusqu'à trois semaines en postopératoire. Ce déséquilibre, en faveur d'un état hypercoagulable est particulièrement préoccupant dans ce contexte, où une thrombose des anastomoses vasculaires entraîne l'ischémie du greffon <sup>117</sup>. Une hypercoagulabilité postopératoire implique une thérapeutique plus agressive, visant à limiter la survenue de cette complication.

HARPER et coll montrent qu'il existe un déficit transitoire en Protéine C et en antithrombine III, ainsi qu'une activation du plasmine activator inhibitor (PAI) dans les suites immédiates d'une chirurgie hépatique. Ceci est associé à une incidence plus élevée de thromboses portales. Les auteurs concluent à la nécessité d'une correction de l'hémostase sans sur-compensation, pour éviter cette tendance hypercoagulable <sup>50</sup>.

Le TEG reste à évaluer pour dépister cette hypercoagulabilité et tenter de diminuer l'incidence des thromboses chez les transplantés hépatiques.

Les bilans d'hémostase répétés parfois nécessaires se trouvent simplifiés par l'utilisation du TEG, dont les modalités d'utilisation et la bonne corrélation aux tests d'hémostase classiques raccourcit le temps avant correction des atteintes graves des processus de l'hémostase.

L'attitude actuelle est en faveur d'une diminution de l'utilisation des produits sanguins homologues en peropératoire, par l'utilisation des différentes techniques d'autotransfusion d'une part, et par le recours à des traitements favorisant l'épargne sanguine. Le TEG s'intègre en bonne place dans cet arsenal, son utilisation s'accompagnant d'une utilisation raisonnée des produits sanguins, et d'une diminution nette de leur prescription <sup>74</sup>.

Le dépistage de l'hypercoagulabilité est une indication de cet examen qui connaît un regain d'intérêt depuis quelques années. L'hypercoagulabilité, initialement utilisée pour la recherche indirecte d'une néoplasie infra-clinique, ou incriminée dans la genèse des maladies thrombo-emboliques, devient une entité distincte, de mécanismes et surtout de conséquences encore inconnues. La facilité de mise en oeuvre du TEG explique son utilisation dans des circonstances nouvelles, comme au bloc opératoire, ses propriétés permettant d'étudier des processus mal connus, dont le retentissement sur la clinique est mal évalué.

### ***3.3.5 - LIMITES ET INCONVENIENTS***

#### **3.3.5.1 - LIMITES**

La dysfonction plaquettaire constatée après traitement par Aspirine à faibles doses n'est pas dépistée par le TEG. L'Aspirine inhibe la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub>,

mais les autres voies d'agrégation impliquant la thrombine, le collagène et l'ADP ne sont pas atteintes<sup>73,74,91,132</sup>, et n'altérerait pas le MA.

De même, ABDERRAZAK (Thèse, Limoges, 1994) montre que l'administration de ticlopidine ne modifie qu'inconstamment le TEG.

Une autre étude montre que la thrombopathie observée au cours de l'insuffisance rénale chronique est de même peu précisément explorée. Le MA est en effet normal, la dysfonction plaquettaire semblant secondaire à une diminution de l'adhésion à la paroi vasculaire<sup>106</sup>.

Les processus de thrombose sur membranes d'hémofiltration continue ne sont pas dépistés par le TEG<sup>29</sup>.

### 3.3.5.2 - INCONVENIENTS

Plusieurs erreurs de manipulation sont à connaître:

- l'appareil doit être strictement horizontal, une position partiellement déclive modifiant le tracé
- la mobilisation de l'appareil en cours de mesure peut fausser les résultats
- un délai trop long entre le prélèvement et le positionnement dans la cupule permet l'activation de la coagulation dans la seringue, et induit des données erronées. En effet, ORLIKOWSKI et coll montrent l'activation moindre de la coagulation d'une seringue de plastique par rapport à un tube de verre (Vacutainer), et un délai de trois minutes avant perturbation significative de l'hémostase, et apparition d'une hypercoagulabilité. Le  $r_k$  semble être moins sensible que le  $r$  et le  $k$  isolé dans ce contexte<sup>90</sup>.
- l'oubli de paraffine sur le sang dans la cupule donne une fausse hypercoagulabilité par dessiccation du caillot
- un contact par inadvertance avec l'élément mobile une fois celui-ci plongé dans la cupule est susceptible de modifier le tracé
- l'utilisation du micro-ordinateur pour une autre tâche pendant la mesure élimine les tracés en cours.

#### 4 - NOTION D'HYPERCOAGULABILITE

Il y a 150 ans, VIRCHOW suspectait trois éléments intriqués dans la genèse de la thrombose, une modification de l'endothélium, du flux sanguin et un changement de la coagulation.

L'hypercoagulabilité est toujours une notion clinique, exposant à un risque élevé de maladie thromboembolique, avec diagnostic tardif dès constatation d'une pathologie thromboembolique de survenue inhabituelle:

- antécédents familiaux de thromboses
- thromboses veineuses ou artérielles récurrentes, sans facteurs favorisants
- thromboses de localisations particulières
- thromboses chez des sujets jeunes
- résistance à une anticoagulation conventionnelle

Plusieurs états morbides semblent favoriser une hypercoagulabilité, comme les néoplasies, les états septiques, les dommages tissulaires et, en règle générale, toute agression importante de l'organisme. Pour certains auteurs, un facteur favorisant est indispensable à la survenue d'une thrombose au cours de ce qui est défini comme une "thrombophilie" <sup>104</sup>. L'hypothèse pourrait être poussée, et douter de l'existence de thrombose sans terrain sous-jacent favorisant, mais une étude de HEIJBOER et coll diagnostique moins de 10 % d'états thrombophiliques dans le bilan d'épisodes thromboemboliques <sup>51</sup>.

Plusieurs étiologies peuvent être à l'origine d'un phénomène d'accélération de la coagulation, définies comme primitives ou secondaires:

##### 4.1 - PRIMITIVES

**-déficit en ATIII congénital ou acquis:**

- contraceptifs oraux
- CIVD
- insuffisance hépatique

- syndrome néphrotique
- chimiothérapie (L-asparaginase)

**-déficit en protéine C ou S congénitaux ou acquis:**

- CIVD
- insuffisance hépatique
- syndrome néphrotique
- chimiothérapie
- SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte)
- grossesse
- période postopératoire.

Le déficit en protéine S est souvent associé à un état inflammatoire aigu, voire à une infection par HIV. Une cause récemment décrite est une résistance à l'action de la protéine C activée, par déficit qualitatif en facteur V <sup>104</sup>.

**-anomalie de la fibrinolyse:**

- par déficit en plasminogène, ou en activateur tissulaire du plasminogène.

**-déficit en fibrinogène:**

par impossibilité de lyse du fibrinogène anormal. La plupart de ces patients ont toutefois une prédisposition hémorragique par défaut de fibrinoformation.

**-homocystinurie:**

- par diminution de l'activité de la thrombomoduline et de la fixation de l'activateur tissulaire du plasminogène sur la cellule endothéliale.

**-déficit en cofacteur II de l'héparine.**

**-augmentation de la glycoprotéine riche en histidine (HRGP).**

**-déficit en facteurs contacts de la coagulation**

-notamment en facteur XII, qui donne lieu par son absence à un allongement asymptomatique du TCA, et à une diminution de la régulation de la coagulation par la fibrinolyse.

**4.2 - SECONDAIRES**

Plusieurs mécanismes interviennent dans la genèse d'une hypercoagulabilité secondaire, parfois intriqués au cours d'une même pathologie.

**-anomalies rhéologiques, des vaisseaux et du flux sanguin:**

- âge
- période postopératoire
- immobilisation prolongée
- obésité
- surfaces artificielles

**-anomalies plaquettaires:**

- myéloprolifération, par hyperviscosité, thrombocytémie ou combinaison des deux phénomènes
- hyperlipidémie
- diabète, également par diminution de la synthèse endothéliale de prostacycline
- allergie à l'héparine

**-anomalies de la coagulation et de la fibrinolyse:**

-néoplasie, les cellules cancéreuses semblent capables d'activer les plaquettes, de produire des substances procoagulantes directement et par l'intermédiaire de la stimulation des macrophages et des monocytes <sup>97</sup>. Ont été également décrits des taux élevés de facteurs VIII à l'origine d'une hypercoagulabilité <sup>2</sup>.

- syndrome antiphospholipide, souvent associé à une vascularite ou un lupus, mais parfois isolé.
- augmentation des taux de fibrinogène et de facteur VII <sup>79,80</sup>
- chimiothérapie
- syndrome néphrotique
- grossesse, par altération du flux sanguin, mais surtout modification de la balance en faveur d'une hypercoagulabilité plasmatique
- contraception orale

#### **4.3 - EXPLORATION DE L'HYPERCOAGULABILITE**

Le diagnostic d'une hypercoagulabilité est souvent secondaire, après manifestation thromboembolique apparue dans des circonstances inhabituelles. Une exploration spécifique est alors nécessaire, et inclue le dosage de l'ATIII, du fibrinogène et des protéines C et S, causes les plus fréquentes. Une symptomatologie particulière fera rechercher des étiologies plus rares, comme une homocystinurie ou une myéloprolifération.

Les tests classiques de coagulation sont axés sur une diminution des processus de la coagulation, et ne permettent pas de détecter une accélération. De plus, les données mesurées se limitent à l'initiation du processus de l'hémostase, et ne quantifient aucunes des variables de formation du caillot. Un raccourcissement de ces tests n'est actuellement pas corrélé à une hypercoagulabilité vraie. La constatation d'une thrombocytose importante ou d'une hyperfibrinémie permet en revanche de suspecter une thrombophilie.

Le seul test global qui pourrait être utile est le temps de saignement, par regonflage secondaire du brassard et exploration de la solidité du caillot. Néanmoins, aucune quantification n'est possible, le délai inhérent au test est important, et les variations liées à la technique font que ce test n'est pas utilisable dans cette indication.

Les tests usuels restent normaux face à une accélération de la coagulation, au contraire de la thromboélastographie, qui apprécie précisément les processus thrombotiques après initiation du caillot <sup>24</sup>.

Le TEG semble apporter une quantification précise de ce phénomène, précisant l'intuition clinique, sans qu'un parallélisme strict soit actuellement défini. En effet, aucune étude ne permet actuellement de définir précisément la survenue d'une maladie thromboembolique à partir d'une hypercoagulabilité sur le TEG. L'utilisation du TEG sur sang total, éventuellement sensibilisé par la célite permet une quantification précise de l'hypercoagulabilité, ou plutôt, d'une "coagulation accélérée", sans préjuger de son étiologie.

La constatation d'un **r** raccourci, d'un angle  $\alpha$  et d'un **MA** très augmentés suffit à dépister un état hypercoagulable. Il existe une corrélation inverse entre **r** et **MA**, impliquant que plus les phénomènes de coagulation sont précoces, plus les ponts de fibrines sont efficaces. Un biais est l'existence d'une thrombopénie ou d'une hypofibrinémie, qui peuvent masquer les signes de l'hypercoagulabilité sur les régions transversales, les aspects initiaux du TEG semblant les plus précis <sup>17,21,140</sup>.

L'hypercoagulabilité liée à un processus néoplasique a fait proposer la thromboélastographie pour dépister un processus malin occulte, sur 0,36 ml de sang total avec sensibilisation par la célite <sup>21</sup>. Les paramètres relevés sont **r**, **rk**, **MA**, et  $\alpha$ . Les auteurs comparent 180 patients, divisés en deux groupes, l'un composé de sujets sains, l'autre de sujets porteurs d'une pathologie maligne. Celle-ci est de diagnostic récent, de localisations et d'extensions diverses, et 98,9 % des sujets porteurs d'une néoplasie prouvée avaient une coagulation accélérée. La spécificité du test utilisé est de 100 %, la sensibilité de 97 %, tandis que 98,5 % des patients étaient bien classés. Le paramètre le plus adapté pour la mesure de l'hypercoagulabilité semble être l'angle  $\alpha$ . D'autres auteurs (PIEPTEA 77, RABY 75), objectivent aussi une accélération de la coagulation dans le cadre d'une néoplasie, avec une sensibilité et une spécificité moins bonne, sans activation par la célite.

Une étude sur des lapins auxquels est injectée une certaine quantité de cellules malignes, montre que les paramètres du TEG chez les animaux ne développant pas de néoplasie reviennent à la normale après l'injection, alors que les individus développant la néoplasie accélèrent progressivement leur coagulation.

Certaines pathologies hépatiques, comme le carcinome hépatocellulaire et la cirrhose biliaire primitive, exposent à un état hypercoagulable <sup>52,53</sup>. L'administration prudente d'héparine, jusqu'à normalisation du r, permet le retour à une hémostase satisfaisante. Cette étude objective l'existence d'une hypercoagulabilité préopératoire, dépistée par le TEG, ainsi qu'en peropératoire pour des pathologies connues pour une activation de la coagulation.

Tout se passe comme si un processus agressif pour l'organisme provoquait une réponse de celui-ci avec activation de l'hémostase. Une voie de recherche est la mesure de l'activité du facteur Xa par le dosage du fragment F<sub>1.2</sub> libéré par l'activation de la prothrombine, comparé à l'activité de la thrombine quantifiée par le dosage du fibrinopeptide A. Pour BAUER et ROSENBERG (1987), une augmentation de l'activité des deux enzymes signerait un état hypercoagulable <sup>8</sup>.

### III - SOLUTES DE REMPLISSAGE

Les solutés de remplissage permettent le remplacement des pertes sanguines et hydriques pour éviter une hypovolémie. Une agression de l'organisme avec brèche vasculaire et saignement, ou une brûlure étendue provoquent une hypovolémie vraie. Un choc allergique, un choc septique provoquent une vasodilatation importante, où l'hypovolémie est relative. Le résultat est une hypoperfusion tissulaire d'importance variable en fonction du degré d'hypovolémie. La restauration d'une volémie efficace est permise par l'utilisation de liquides de remplacement, compensant le déficit volémique sans capacité active oxyphorique, pendant un temps qui dépend de leur demi-vie.

Jusqu'à une période récente, la plupart des pertes sanguines étaient compensées par du plasma frais ou de l'albumine humaine.

Ces choix ne sont actuellement plus défendables. Les produits sanguins sont actuellement à réserver à des indications ponctuelles du fait des complications infectieuses qui sont attachées à leur emploi. L'albumine, quant à elle, est de coût élevé, et son utilisation à grande échelle entraîne un surcoût considérable sans bénéfice réel<sup>5</sup>. Ces attitudes doivent donc céder la place à une compensation volémique par d'autres substituts plasmatiques d'efficacité comparable, de coût bien moindre, de stockage aisé.

Une autre indication des solutés de remplissage est l'hémodilution normovolémique intentionnelle peropératoire, qui diminue l'hématocrite du patient et hypothétiquement la perte globulaire lors du saignement chirurgical.

Les macromolécules utilisées sont des solutions polydispersées, comprenant des molécules de tailles et de cinétiques différentes, à l'exception de l'albumine. Ces solutés de remplissage restituent une perfusion tissulaire satisfaisante au prix d'une dilution du compartiment sanguin, qui varie en fonction de leurs propriétés rhéologiques. Pour Dewachter et coll, les propriétés rhéologiques idéales pour un substitut plasmatique sont:

- maintien de la pression oncotique
- diminution de la viscosité sanguine dans les conditions d'écoulement capillaire (basses vitesses de cisaillement)

-diminution de l'agrégation des hématies

Du point de vue rhéologique, les différents substituts semblent équivalents, mais plusieurs études trouvent une spécificité d'action de chacun d'entre eux. Une efficacité décroissante est notée sur la diminution de la viscosité, maximale pour les dextrans, moins importante pour l'albumine et l'hydroxyéthylamidon, beaucoup moins importante pour les gélatines <sup>30</sup>.

L'effet d'une expansion volémique sur le compartiment sanguins inclue:

- une diminution de l'hématocrite, de la protidémie
- une diminution de la numération plaquettaire
- une augmentation du TCA, du TS
- une diminution du TP

Par ce biais, ces solutés ont une action sur la coagulation sanguine, mais certains de ces produits possèdent une action supplémentaire et spécifique.

On décrit plusieurs familles parmi ces solutés.

## 1 - CRISTALLOIDES

Ce sont le soluté de Hartmann (Ringer-lactate) et le sérum physiologique (chlorure de sodium à 9 p mille). Ils contiennent environ neuf grammes de chlorure de sodium par litre, et sont donc isotoniques au plasma. Leur pouvoir d'expansion plasmatique est faible, la compensation d'un saignement nécessitant deux à quatre fois le volume perdu du fait de la distribution interstitielle du soluté.

Leur demi-vie intravasculaire est brève, 90 % de la quantité initialement administrée étant extravasculaire une heure après injection. Leur administration prolongée entraîne une diminution des protides sanguins et une réduction de la pression oncotique, avec inflation hydro-sodée interstitielle.

Leur faible coût, les faibles complications liés à leur utilisation en font des solutés de choix pour le traitement de l'hypovolémie mineure.

## 2 - DEXTRANS

Les dextrans sont des polymères de glucose, qui ne sont quasiment plus utilisés pour le remplissage vasculaire, du fait d'une incidence élevée d'accidents allergiques.

Seuls les dextrans 40 à 3.5 % et les dextrans à 70 à 6 % sont encore utilisés, mais l'obligation d'utiliser une protection hapténique préalable à leur injection leur ôte une grande partie de leur intérêt en situation d'urgence.

Ils diminuent la coagulation en agissant sur le facteur VIII et inactivent le GPIb de la membrane plaquettaire. Ils provoquent ainsi une coagulopathie par insuffisance qualitative plaquettaire dose-dépendante, qui impose de limiter le volume utilisé à 20 ml/kg (1,5 g/kg/j). En dehors de la dilution plasmatique, leur effet se manifeste par une diminution des protéines du facteur VIII, soient les fractions VIII:c, VIII R:Ag et VIII R:cof.

Ils ont de plus une action sur les propriétés du caillot, rendant la fibrine plus sensibles à l'action des fibrinolytiques <sup>1,22,30,33,34,48,55,109</sup>.

## 3 - AMIDONS

Les hydroxyéthylamidons dérivent d'une molécule proche de l'amidon, l'amylopectine, sur laquelle des radicaux hydroxyéthyl- stabilisent la molécule et ralentissent l'hydrolyse plasmatique par l' $\alpha$ -amylase. Le taux d'hydroxyéthylation définit la résistance de la molécule à l'hydrolyse par cette enzyme.

Plus l'hydroxyéthylation est poussée, plus l'hydrophilie sera importante, avec constitution de gaines d'eau autour des chaînes d'hydroxyéthylamidon. Cette hydroxyéthylation est apprécié par deux paramètres:

### **-le degré de substitution**

C'est le pourcentage de molécules de glucose ayant au moins un groupement hydroxyéthyle.

### **-le taux de substitution molaire (SM)**

C'est le rapport molaire des concentrations d'hydroxyéthyle et de glucose.

Ce dernier paramètre prend mieux en compte les di- ou tri- substitutions de certaines molécules de glucose, qui permettent la résistance à l'action de l' $\alpha$ -amylase. Ce taux contrôle la dégradation de la molécule, et est un des déterminants principaux de la durée d'action. Le taux de substitution des amidons commercialisés va de 0,45 à 0,70, son augmentation diminuant l'hydrolyse.

Le poids moléculaire moyen est important pour la caractérisation de ces molécules. Ce sont des solutions polydispersées, comme la plupart des solutés actuellement disponibles, sauf l'albumine. Ils contiennent de nombreuses molécules de tailles et de poids différents, toutes n'étant pas osmotiquement active. On distingue:

**-le poids moléculaire moyen en poids (Mw),**

c'est la moyenne arithmétique des poids moléculaires

**-le poids moléculaire moyen en nombre (Mn),**

c'est le poids moléculaire moyen des molécules osmotiquement actives.

Le rapport Mw/Mn définit l'indice de polydispersité de la solution.

Le taux de substitution molaire et le Mw conditionnent la durée de l'expansion volémique.

Le Mw détermine l'activité oncotique, le taux de substitution molaire conditionnant directement l'excrétion urinaire du soluté, et donc sa demi-vie. Une fois injectées, les molécules de poids moléculaire inférieur à 50000 D sont rapidement éliminées dans les urines, alors que les grosses molécules sont hydrolysées en molécules moyennes. Le poids moléculaire moyen en poids (Mw) se rapproche ainsi du poids moléculaire moyen en nombre (Mn). Cette hydrolyse stabilise dans le temps l'expansion volémique, le nombre de molécules conditionnant l'effet oncotique. Le reste des molécules est stocké puis dégradé dans le système réticulo-endothélial, et plus particulièrement dans la rate.

Aucun effet sur le métabolisme glucidique n'est objectivé.

Les effets de ces composés sur la coagulation restent très controversés, mais incluent une dilution importante, comparable pour la plupart des auteurs à celle

entraînée par un volume équivalent d'albumine humaine, supérieure à celle entraînée par un volume équivalent de cristalloïdes.

### **3.1 - HYDROXYETHYLAMIDON DE HAUT POIDS MOLECULAIRE**

Appelé aussi hétastarch (Hespan), c'est le premier amidon commercialisé. Il est caractérisé par un haut poids moléculaire (Mw 450000), un Mn de 85000, et un taux de substitution molaire de 0,70. La demi-vie d'élimination des moyennes molécules est de 3 à 4 jours, et celle des grosses molécules de 48 jours. Une période de 40 jours est ainsi nécessaire pour éliminer 90 % de ce produit fortement substitué de haut poids moléculaire. Ses effets d'expansion volémique et de durée d'action sont comparables à ceux de l'albumine à 5 %, dans des situations incluant le priming en chirurgie cardiaque, la période postopératoire et le sepsis <sup>7,9,12,13,36,62,65,92-94</sup>.

Des réactions allergiques sont possibles.

Plusieurs auteurs relèvent à la suite de son utilisation une altération de la coagulation dose-dépendante, qui a fait pendant un temps limiter sa prescription à 20 ml/kg/j (ce qui est étendu aux molécules plus récentes par prudence). Plusieurs voies de l'hémostase semblent modifiées par l'hétastarch, sans que cette modification soit totalement expliquée par la dilution des facteurs plasmatiques. On note:

- une diminution de l'adhésivité plaquettaire, sans doute par adsorption des molécules d'hydroxyéthylamidon sur les plaquettes <sup>72</sup>, phénomène étudié à l'occasion du "priming" en chirurgie cardiaque.

- un syndrome de von Willebrand de type I <sup>1,61-63,103,122,124</sup>, qui associe:

- un allongement du temps de saignement

- un allongement du temps de céphaline activé

- une diminution du temps de prothrombine

- une diminution des facteurs VIII:c et Willebrand.

La diminution du taux du facteur VIII:c de 20 % observée n'est en théorie pas suffisante pour entraîner un saignement clinique. La diminution plus importante, de l'ordre de 50 % du facteur von Willebrand (vWF: Ag), peut expliquer la

diminution du facteur VIII, du fait de son rôle dans le transport de ce facteur, et évoque une action comparable à celle des dextrans.

-un effet fibrinolytique prononcé, accentué par le poids moléculaire, attribué à un déséquilibre entre les activateurs et les inhibiteurs de la plasmine, ou bien à l'inclusion de molécules d'hydroxyéthylamidon dans le caillot. On ne relève pas d'augmentation des D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine <sup>120</sup>. Plusieurs auteurs trouvent également un raccourcissement du temps de thrombine, qui correspond à une accélération de la réaction de transformation du fibrinogène. Le caillot formé est plus fragile, expliquant les anomalies de la formation du caillot et surtout de sa résistance constatées au TEG <sup>63,109</sup>.

-une CIVD <sup>18</sup>

Le remplissage vasculaire par l'hétastarch provoque une dilution proportionnelle au volume perfusé, et implique une certaine modification des paramètres de l'hémostase. Une diminution plus importante des facteurs composant le facteur VIII est retrouvée par KUITUNEN et coll, et attribuée à un effet spécifique. L'hydroxyéthylamidon de haut poids moléculaire et à un moindre degré de bas poids moléculaire impliquerait une diminution d'environ 50 % de ces facteurs, avec saignement clinique postopératoire patent dans le groupe de l'hydroxyéthylamidon de haut poids moléculaire.

Un travail récent in vitro étudie la libération du facteur von Willebrand par les cellules endothéliales lors de leur activation. Une incubation préalable avec l'hydroxyéthylamidon ou l'albumine montre une diminution significative dose-dépendante de cette libération dans le groupe de l'hydroxyéthylamidon <sup>20</sup>. Une augmentation significative de cette libération par activation par la thrombine est notée après l'albumine.

D'autres auteurs ne montrent aucune altération des mêmes paramètres de la coagulation au cours d'un remplissage parfois plus important <sup>36,40,91</sup>, voire argument de la stabilité périopératoire du facteur VIII:c après remplissage par hétastarch pour

préconiser la prescription de ce soluté dans la prévention des thromboses veineuses profondes périopératoires <sup>19,72</sup>.

Des données thromboélastographiques, associées aux tests usuels et au temps de saignement ne trouvent aucune modification de l'hémostase ou du saignement périopératoire après remplissage par hétéstarch ou albumine en chirurgie cardiaque <sup>83</sup>.

Néanmoins, plusieurs cas de saignements périopératoires sans cause retrouvée sont décrits <sup>12,25,63,68,103,126</sup>, et malgré la controverse sur ses effets sur la coagulation, l'utilisation de ce soluté n'est actuellement plus recommandée en clinique.

### **3.2 - HYDROXYETHYLAMIDON DE BAS POIDS MOLECULAIRE**

Ces solutés sont plus récents que l'hétéstarch, et possèderaient moins d'effets sur l'hémostase pour une efficacité équivalente, dans des situations cliniques variées <sup>70</sup>. Ils sont appelés hydroxyéthylamidons de bas poids moléculaire (LMW HES) par les auteurs américains, et hydroxyéthylamidons de poids moléculaire moyen par les auteurs européens <sup>7</sup>. Ils sont hyperoncotiques par rapport au plasma, et leur perfusion augmente le volume intra-vasculaire. Leur comparaison aux autres solutés pour l'expansion volémique les place au niveau de l'albumine pour de nombreux auteurs.

Aucune complication hémorragique n'est actuellement décrite avec ces solutés <sup>12</sup>.

#### **3.2.1 - LOMOL**

Le pentastarch, ou Lomol, est une solution à 10 %, de Mw : 250000, de Mn : 60000, avec un SM de 0,45.

La demi-vie d'élimination des molécules moyennes est de trois heures, celle des grosses molécules de deux jours.

L'expansion volémique est supérieure au volume perfusé, de 550 à 750 ml pour 500 ml perfusés, pour une durée d'action de 12 à 24 heures.

L'efficacité clinique est démontrée équivalente à celle de l'albumine dans plusieurs situations, dont la chirurgie cardiaque, les états de choc <sup>65,95</sup>.

Il existerait une altération de la coagulation significativement moindre qu'avec l'hétastarch, à taux sanguins égaux, pour une efficacité au moins identique, et une demi-vie moindre. Toutefois, plusieurs études comparent les effets respectifs de l'hétastarch et du pentastarch sur les paramètres classiques de la coagulation, incluant les composants du facteur VIII <sup>95,122</sup>. Ceux-ci sont significativement diminués après perfusion de pentastarch, avec allongement du TCA et du temps de saignement.

### 3.2.2 - ELOHES

Le représentant en France est l'Elohes, en solution à 6 %, Mw : 200000, Mn : 60000, SM 0,62. La demi-vie d'élimination des molécules moyennes est de sept heures, celle des grosses molécules de cinq jours.

L'étude de DEWACHTER et coll montre que l'hydroéthylamidon se comporte comme un substitut rhéologiquement neutre, ne modifiant ni l'agrégation des hématies, ni la viscosité sanguine.

C'est un soluté d'efficacité comparable à celle de l'albumine, dont l'effet est étudié par plusieurs auteurs <sup>5</sup>. Plusieurs études montrent l'efficacité de l'Elohès dans les échanges plasmatiques <sup>45</sup>, la compensation volémique en chirurgie, chez le polytraumatisé, le patient en état de mort cérébrale, ainsi que dans le sepsis.

L'expansion volémique est supérieure au volume perfusé et passe initialement de 700 ml à 820 ml à la troisième heure, puis à 660 ml à la sixième heure, et enfin à 220 ml à 24 heures <sup>54</sup>. L'expansion maximale à la troisième heure s'explique par la dégradation des grosses molécules en particules osmotiquement actives renforçant l'activité volémique. Celle-ci s'avère comparativement supérieure à celle de l'hétastarch, du fait du Mn réduit et du taux de substitution inférieur de ce soluté, ce qui diminue incidemment son accumulation. Elle est au moins égale à celle de l'albumine à 4 %, sa capacité de lier les molécules d'eau inférieure (15,5 ml/g pour 18 ml/g pour l'albumine) étant compensée par une concentration supérieure. Ceci autorise une expansion

volémique supérieure à 100 % pour l'Elohès, contre 95 % par l'albumine à 4 %<sup>14</sup>. Une étude de BARON et coll montre néanmoins une efficacité hémodynamique égale de ces deux solutés.

L'effet moindre sur l'hémostase de ces composés de poids moléculaire plus faible serait dû à l'absence des molécules de très haut poids moléculaires contenues dans l'hétastarch<sup>48</sup>. Plusieurs études ne retrouvent pas l'effet sur la coagulation décrit avec l'hétastarch, pour des volumes utilisant jusqu'à 25 ml/kg, incluant l'étude des composants du facteur VIII et les tests d'agrégation plaquettaire. Seul l'effet de dilution est noté, comparable avec celui du groupe contrôle utilisant l'albumine à 4 %<sup>10,13,33,99,137</sup>.

ROSENCHER et coll utilisent pour la compensation volémique de l'arthroplastie totale de hanche de l'albumine à 4 % et de l'hydroxyéthylamidon 6 %, un volume équivalent à la perte sanguine, soit aux alentours de 23 ml/kg d'Elohès, pour une perte périopératoire de 1500 ml en moyenne. Les pertes sont équivalentes dans les deux groupes, les volumes transfusés et l'utilisation peropératoire de concentrés globulaire sont identiques. Les résultats montrent une dilution identique, appréciée sur l'évolution de l'hématocrite, une diminution du TS, du TP, des plaquettes et une augmentation du TP modérées. Ces résultats sont comparables à ceux de ce travail, même en ce qui concerne les pertes périopératoires, dont l'évaluation est faite selon les mêmes modalités. Cette effet hypocoagulant n'est pas retrouvé dans cette étude, et aucune variation significative de l'activité du complexe VIII n'est relevée en dehors d'une dilution.

#### **4 - ALBUMINE**

L'albumine humaine est une protéine d'importance majeure dans le maintien du volume plasmatique. Elle développe l'essentiel (60 à 80 %) de la pression oncotique intra-vasculaire, et retient l'eau dans le secteur vasculaire. Sa concentration dans le plasma est de 40 à 45 g/l. Elle est répartie pour 40 % dans le secteur vasculaire, et 60 % en interstitiel. Elle serait efficace 6 à 8 heures en intra-vasculaire, mais plusieurs

études lui accordent une efficacité osmotique de deux à quatre heures <sup>65,107</sup>. En fait, cette efficacité dépend largement de la dose administrée, de la vitesse de perfusion, du statut volémique initial, et de la concentration protéique sanguine <sup>5</sup>.

C'est une protéine de 585 acides aminés, de poids moléculaire constant de 69000 daltons. Elle permet le transport plasmatique de nombreuses molécules, hormones et drogues, aussi diverses et variées que: métaux, ions, acides gras, bilirubine, médicaments, hormones, enzymes..., et se comporte comme un substitut rhéologiquement parfait, selon la définition donnée dans l'étude de DEWACHTER et coll.

Elle n'a pas d'effet sur la coagulation en dehors des effets de l'hémodilution. L'étude de DUBREUIL et coll trouve toutefois une diminution du temps de lyse des euglobulines après hémodilution normovolémique. Son utilisation pour le "priming" du circuit de circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque permettrait une protection des plaquettes et une moindre altération de leur propriétés d'adhésion, d'agrégation et de sécrétion (BOLDT et coll 92). Mais le même auteur, dans une étude de 93, ne trouve plus aucun avantage à l'albumine dans cette même indication, et conclut à une utilisation abusive vu l'efficacité comparable des autres solutés.

Son inconvénient est son coût élevé par rapport aux autres substituts disponibles de quatre à dix fois plus cher, pour une efficacité globalement équivalente <sup>22,134</sup>.

## **5 - GELATINES FLUIDES MODIFIEES**

Les gélatines fluides modifiées sont des substituts plasmatiques très employés en Europe. Elles sont produites par dégradation du collagène. La forme et la taille des molécules de gélatine varient considérablement, car ce sont également des solutions polydispersées. Leur poids moléculaire moyen en poids (Mw) est de 35000 d, moyenne du poids moléculaire de toutes les molécules du soluté, et leur poids moléculaire moyen en nombre (Mn) est de 22600 d, qui correspond à la médiane de distribution moléculaire.

Les molécules de fort poids moléculaire ont le pouvoir oncotique le plus important, sont dégradées en molécules de plus petit poids moléculaire, qui diminuent la viscosité sanguine, puis sont éliminées principalement dans les urines.

Elles peuvent donner lieu à des réactions anaphylactoïdes, parfois extrêmement mal tolérées, qui les font éviter chez la femme enceinte.

L'effet volémique, comparé à celui de l'hétastarch, est moins important, apprécié non pas sur les paramètres cliniques, mais sur une extraction tissulaire de l'oxygène supérieure à celle de l'autre groupe <sup>9</sup>.

Les volumes utilisés peuvent être très importants, jusqu'à quatre litres par jour, et n'ont pas d'effet décrit sur l'hémostase. Il existe une dilution des éléments figurés et dissous du sang, proportionnelle au volume perfusé <sup>9</sup>. Les modalités de remplacement volémique habituelles conseillent d'utiliser une fois et demi le volume perdu, compte tenu de l'expansion volémique du soluté, efficace trois à quatre heures <sup>22</sup>. L'avantage des gélatines par rapport aux autres solutés est leur coût réduit.

La dilution entraîne une diminution modérée des plaquettes, du fibrinogène et du complexe prothrombinique, et une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire *in vitro* <sup>119</sup>.

On note également la formation accélérée de rouleaux d'hématies, avec augmentation du seuil de dissociation de ces rouleaux au cours de la compensation par les gélatines, par faible efficacité rhéologique de ce substitut <sup>55</sup>. Les hypothèses de ce phénomène sont multiples:

- affinité pour la fibronectine, favorisant l'agrégation globulaire
- diminution de la charge électrique membranaire, et abolition des forces répulsives inter-corpulaires <sup>30.132.134</sup>.

Une étude de DONADONI trouve une diminution de la protéine C et de l'ATIII, attribuée à la dilution par la gélatine au cours d'une chirurgie de remplacement prothétique de hanche <sup>31</sup>.

## IV - ETUDE

### 1 - PATIENTS ET METHODES

#### 1.1 - PATIENTS

Après accord du comité d'éthique, trente patients devant subir une chirurgie de remplacement articulaire dans le service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique du CHU Dupuytren sont inclus dans l'étude après obtention d'un consentement éclairé, du 3 août au 18 octobre 1994.

Les critères d'inclusion sont: âge supérieur à 18 ans, nécessité d'une chirurgie de remplacement articulaire total de hanche ou de genou, à distance de la prise de psychotropes lors du recueil du consentement.

Les critères d'exclusion sont vérifiés en préopératoire, à distance de l'intervention, et comprennent:

- la prise d'Aspirine ou de Ticlid dans les dix jours précédant l'intervention
- un antécédent de trouble de la coagulation
- une thrombopénie inférieure à  $100000/\text{mm}^3$
- un allongement du TCA, le rapport malade sur témoin étant supérieur à 1,25
- une allergie aux gélatines
- une insuffisance rénale ou hépatique sévères.

On répartit alors les patients en trois groupes de 10 par tirage au sort, la compensation étant réalisée par:

- groupe P: Plasmion, gélatine fluide modifiée à 3,5 %
- groupe E: Elohès, hydroxyéthylamidon de bas poids moléculaire à 6 %, Mw 200000, SM 0,62
- groupe A: albumine à 5 %.

## **1.2 - PROTOCOLE**

### **1.2.1 - PREMEDICATION**

Le protocole habituel du service utilise le Témesta 1 à 2,5 mg par voie orale la veille de l'intervention, en fonction du poids du patient.

L'anticoagulation préopératoire est réalisée selon le protocole du service par Fragmine, 2500 à 5000 unités en sous-cutané, en fonction du poids et des antécédents du patient, administrée la veille de l'intervention.

Les traitements rendus indispensables par le terrain du patients ne sont pas interrompus, dans la mesure où ils n'interfèrent ni avec le protocole anesthésique choisi par l'anesthésiste ni avec le geste chirurgical.

Le jeûne préopératoire ne sera en aucun cas inférieur à six heures pour cette chirurgie programmée, et pourra atteindre douze heures.

### **1.2.2 - INDUCTION**

L'induction est réalisée par les anesthésistes du service d'Orthopédie, indépendamment de l'étude, après revérification des critères d'inclusion et d'exclusion.

Elle utilise le protocole habituel du service, et inclue une préoxygénation, l'établissement d'un accès veineux fiable, et d'un monitoring des constantes vitales.

L'hypnotique utilisé est le Nesdonal à la dose de 5 mg/kg, l'analgésie est assurée par le Fentanyl à la dose de 3 µg/kg, et la paralysie par le Norcuron à la dose de 0,1 mg/kg, en intraveineux direct.

On pratique une intubation orale des voies aériennes, et une ventilation mécanique. Le volume courant initialement utilisé est de 10 ml par kilo, à une fréquence de 10 à 12 cycles par minute. On adaptera secondairement la ventilation contrôlée par le monitoring de la fraction expirée en dioxyde de carbone ( $F_{et}CO_2$ ).

L'antibioprophylaxie habituelle du service est le Kéfandol, à la dose de 1,5 g en intra-veineux lent, conformément aux recommandations de la Conférence de Consensus sur l'antibioprophylaxie en milieu chirurgical chez l'adulte (SFAR 1992).

Le vecteur de remplissage utilisé pour l'induction est un soluté cristalloïde, le Ringer-lactate, à raison de 500 cc à l'induction, en compensation du jeûne préopératoire, puis 4 cc par kilo et par heure, en compensation des pertes insensibles peropératoires.

### *1.2.3 - ENTRETIEN*

L'anesthésie est assurée par le Forène, anesthésique halogéné volatil utilisé à la MAC 95, dans un mélange gazeux contenant 50 % d'oxygène et 50 % de protoxyde d'azote. On utilise pour l'analgésie le Fentanyl en bolus intraveineux direct de 50 à 100 µg. Si nécessaire, des bolus au tiers de la dose initiale de curare permet un relâchement optimal, grâce au monitoring de la curarisation.

Une ventilation artificielle en circuit fermé est conduite pour obtenir une normoxie et une normocapnie, cette dernière étant adaptée d'après les données du capnographe.

### *1.2.4 - MONITORAGE*

Il est habituel à chaque bloc opératoire, est conforme aux recommandations de la SFAR, et comprend:

- un cardioscope, surveillant l'électrocardiogramme et le segment ST par des électrodes thoraciques autocollantes
- un tensiomètre automatique oscillométrique, mesurant de façon non-invasive la pression artérielle, le brassard étant placé sur un des membres supérieurs
- un capteur digital, mesurant la saturation artérielle en oxygène percutanée (SpO<sub>2</sub>)
- un capteur placé sur la sonde d'intubation, mesurant la concentration en fin d'expiration du dioxyde de carbone (FetCO<sub>2</sub>)
- un capteur placé sur la branche inspiratoire du circuit fermé, mesurant la fraction inspirée en oxygène (FiO<sub>2</sub>)

-un capteur placé sur la sonde d'intubation, mesurant en continu la concentration en agent halogéné du circuit

-un capteur auriculaire, mesurant en temps réel la température centrale.

### *1.2.5 - CELL-SAVER*

Cet appareil (Haemolite Ib®, Haemonetics) permet de récupérer une partie du sang épanché dans le champs opératoire.

L'aspiration douce du saignement peropératoire, recueilli dans une cuve permet par centrifugation le lavage, puis la concentration des globules rouges récupérés. Les débris tissulaires et de ciment chirurgical sont éliminés par le processus de lavage. On restitue ainsi des érythrocytes fonctionnels, sans protéines sériques, à une concentration variable selon la quantité de sang récupérée.

On utilise cet appareil pour limiter le recours à une transfusion homologue, pour la chirurgie de reprise des prothèses articulaires, plus hémorragiques, ou bien pour compléter un don de sang préopératoire insuffisant dans le cas d'une autotransfusion programmée.

L'estimation des pertes sanguines se fait alors par soustraction du volume de sérum physiologique hépariné utilisé pour laver le circuit au volume de l'aspiration traité par le cell-saver. Le volume obtenu est ajouté au volume de liquide contenu dans les compresses chirurgicales, et représente le volume total des pertes. On en retranche le volume de lavage chirurgical pour obtenir le saignement peropératoire.

### *1.2.6 - PERIODE POSTOPERATOIRE*

La prise en charge est assurée de façon habituelle par les anesthésistes du service, et on s'assure en salle de Réveil que le prélèvement postopératoire est effectué avant la transfusion des plasma frais autologues.

La surveillance et les prescriptions ne diffèrent pas des modalités habituelles.

### ***1.3 - EVALUATION DES PERTES SANGUINES***

Le protocole utilisé en peropératoire a été une estimation du volume de l'aspiration chirurgicale, avec soustraction du volume de lavage chirurgical, associé à une surveillance clinique et paraclinique.

La pesée des compresses et des champs opératoires en fin d'intervention a permis, après soustraction de leur poids sec, de quantifier approximativement le volume liquidien contenu. Ce volume était ajouté à celui de l'aspiration chirurgicale. La soustraction du volume total de lavage chirurgical donnait une estimation des pertes sanguines peropératoires.

En postopératoire, les pertes sanguines à la 24e heure ont été évaluées par le volume de sang contenu dans les redons chirurgicaux.

### ***1.4 - COMPENSATION DES PERTES***

Elle se fait avant estimation de la perte sanguine totale, avec adaptation secondaire selon l'importance de celle-ci, avec le soluté choisi en préopératoire.

Conformément aux recommandations actuelles (Conférence de Consensus 89), la compensation des pertes sanguines est faite volume pour volume pour l'Elohés et l'Albumine à 5%, une fois et demi pour le Plasmion.

Si les pertes sont trop importantes, ou de survenue brutale, on utilise une amine pressive sympathomimétique, l'Ephédrine, pour maintenir la pression artérielle systolique supérieure à 100 mm Hg. Elle permet par vasoconstriction artériolaire et veineuse de compenser provisoirement l'hypovolémie en restituant une pression de perfusion tissulaire adéquate.

Ceci peut être nécessaire au moment du scellement de la prothèse par le ciment. Plusieurs articles décrivent une hypotension transitoire avec désaturation à la suite de l'application de celui-ci. Les mécanismes retenus actuellement pour ce phénomène impliquent une vasodilatation par relargage de débris cellulaires, de médiateurs inflammatoires et plus ou moins d'embolies graisseuse ou de ciment dans la circulation

générale. L'application du ciment n'a par ailleurs aucune influence sur les processus de la coagulation <sup>26</sup>.

La compensation érythrocytaire est systématique si l'hématocrite est inférieur à 25 % en peropératoire, et à 30 % au réveil. On utilise idéalement des culots globulaires autologues, homologues par défaut, de façon à maintenir une oxygénation tissulaire optimale.

En cas d'autotransfusion programmée avec fractionnement du don en culot globulaire et plasma frais congelé, ces derniers ne seront utilisés qu'en postopératoire immédiat, après le deuxième prélèvement, pour ne pas fausser les résultats de l'étude.

### ***1.5 - TESTS D'HEMOSTASE***

Après désinfection du pli du coude à l'alcool dénaturé à 70°, on prélève avec une aiguille de 22 Gauge, à l'aide d'un garrot peu serré sur une veine non perfusée de bon calibre:

- 3 cc de sang sans additif dans une seringue de polypropylène (Norm-Ject 5 ml, HSW, Henke-Sass Wolf GmbH, 78532 Tuttlingen, Germany)
- deux tubes pour prélèvements sanguins (Vacutainer®, Becton Dickinson, Vacutainer Systems Europe), pour l'hémostase (4,5 cc), et la numération-formule sanguine (5 cc)
- une seringue à gaz du sang de 3 cc, à héparine sèche en polypropylène (100 U Héparinate de lithium lyophilisé, Ciba-Corning, Ciba-Corning Diagnostics Corp, 63 North st, Medfield, MA 02052 USA).

Les prélèvements sont acheminés aussi rapidement que possible sur les différents sites d'exploitation, laissant le patient sous la surveillance de l'Anesthésiste du service d'Orthopédie.

On pratique dans l'enceinte du bloc opératoire:

- un thromboélastogramme
- des gaz du sang veineux avec ionogramme et calcémie ionisée
- un temps de saignement

Dans le service d'Hématologie:

- une numération des plaquettes
- un bilan de coagulation (TP, TCA, fibrinogène).

Le thromboélastogramme et les gaz du sang sont pratiqués et interprétés par les auteurs sur les lieux de l'étude (Salle de Réveil). L'appareil à gaz du sang donne de plus la natrémie, la kaliémie et le calcium ionisé (Ciba-Corning 288 Blood Gaz System, Ciba-Corning Diagnostics Corp, 63 North st, Medfield, MA 02052 USA).

Le délai avant exploitation des prélèvements dans le service est constamment inférieur à trois minutes pour le prélèvement dans l'enceinte du bloc opératoire. Pour ceux exploités en dehors du service, le délai est plus long, mais inférieur à quatre heures, sans altération de la validité des résultats.

La même procédure est suivie avant réveil du patient en Salle de Réveil, en postopératoire immédiat. Le délai avant utilisation des prélèvements sanguins pour le TEG et les gaz du sang est alors beaucoup plus court, pour des raisons géographiques.

On récupère également le résultat de la numération plaquettaire et de l'hématocrite à 24 heures de l'intervention.

#### ***1.5.1 - THROMBOELASTOGRAMME***

Le thromboélastogramme est réalisé dans le service sur sang total, selon la technique décrite par KANG en 85, rappelée ci-dessus<sup>58</sup>.

L'appareil utilisé est un Thromboelastograph® Coagulation Analyser (CTEG model #3000, Haemoscope Corporation, Morton Grove, IL, USA), les éléments plastiques du thromboélastographe, cupule et piston, étant à usage unique (Thromboelastograph® Coagulation Analyser, Haemoscope Corporation, Morton Grove, IL, USA).

L'analyse des données est réalisée à l'aide d'un logiciel informatique (Thromboelastograph V 1,28) sur micro-ordinateur.

Il est à noter que les normales sont fournies par le constructeur, établies sur une population témoin, et diffèrent sensiblement des normales relevées dans la littérature. Les valeurs au temps 0 sont les normales de l'étude.

Il n'a pas été possible d'étudier les paramètres de lyse du caillot, car l'enchaînement des prélèvements imposait l'arrêt du TEG précédent dans un délai compatible pour l'analyse de formation du caillot, mais pas pour sa dégradation.

### *1.5.2 - TEMPS DE SAIGNEMENT*

Le temps de saignement est réalisé sur la face antérieure de l'avant bras non perfusé, après désinfection.

La technique est proche de celle décrite par IVY, et utilise un dispositif stérile à usage unique (Simplat®), Organon-Technika Corp, Durham, North Carolina, USA), effectuant une incision de 5 mm de long sur 1 mm de profondeur sur l'avant-bras. Un brassard à tension est au préalable gonflé à 40 mm de mercure sur le même bras. Un chronomètre est lancé, et le sang est essuyé toutes les 30 secondes, sans toucher aux bords de la plaie, pour ne pas perturber la formation du clou plaquettaire.

On mesure le temps d'arrêt du saignement (ou la transformation en exsudat du saignement) à trente secondes près. Cette méthode est corrélée à la méthode d'IVY par un coefficient de 0,87, et les normales vont de 2,3 à 9,5 minutes selon le constructeur, établies sur population témoin.

### *1.5.3 - AUTRES TESTS*

On utilise un appareil automatique (STA®, Stago) pour mesurer le TP et le TCA, et un appareil automatique de type Coulter® pour la numération plaquettaire. Les normales sont:

- TP supérieur à 70 %
- TCA exprimé en rapport malade sur témoin inférieur à 1,25
- numération plaquettaire entre 150 et 400. 10<sup>9</sup>. l<sup>-1</sup>

### ***1.6 - ETUDE STATISTIQUE***

On compare les moyennes obtenues au cours du temps dans chacun des trois groupes Plasmion (P), Elohès (E) et albumine (A), et les moyennes à chacun des temps entre les groupes, T0: préopératoire, T1: postopératoire immédiat, T2: 24e heure postopératoire. Les résultats sont exprimés en moyenne et en erreur standard à la moyenne (SEM).

On utilise un test de BARTLETT pour déterminer la distribution homogène des variances.

-une valeur de p supérieure à 0,05 autorise l'emploi du test t de STUDENT pour l'analyse des moyennes.

-une valeur de p inférieure à 0,05 impose le recours à une analyse non paramétrique par le test u de MANN-WHITNEY, ou le test de KRUSKALL-WALLIS.

La significativité du test est retenue si p est inférieur ou égal à 0,05.

### ***1.7 - FAISABILITE ET ETHIQUE***

L'étude consiste en deux incisions à la face antérieure de l'avant-bras, et deux prélèvements de quinze millilitres de sang pendant le sommeil anesthésique du patient.

Les solutés de remplissage et le monitoring utilisés sont habituels pour ces interventions.

Le protocole anesthésique en lui-même est indépendant des auteurs de l'étude, et assuré par les anesthésistes du service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique.

## 2 - RESULTATS

### 2.1 - DONNEES DEMOGRAPHIQUES

#### 2.1.1 - AGE, POIDS, TAILLE, SEXE

L'âge dans les groupes P, E et A est respectivement de  $57,4 \pm 5,1$  ans,  $61,2 \pm 3,1$  ans et  $67,2 \pm 4,1$  ans.

Le poids est de  $73,1 \pm 14,76$  kg,  $73 \pm 13,41$  kg et  $72 \pm 11,84$  kg.

La taille est de  $165,2 \pm 1,75$  cm,  $165,7 \pm 2,9$  cm et  $165,8 \pm 2,4$  cm.

Le sex ratio est de 1 dans les groupes P et E, et de 2,33 dans le groupe A (sept hommes et trois femmes).

Aucune différence statistiquement significative n'est relevée entre ces paramètres dans les trois groupes.

#### 2.1.2 - ANTECEDENTS

La présence de patients ayant un antécédent de thrombose veineuse profonde (4) ou un état thrombophilique (obésité (9), diabète (1), alitement (1), antécédent néoplasique (1) est relevé:

- huit fois dans le groupe P
- neuf fois dans le groupe E
- huit fois dans le groupe A

Ces pathologies ne semblent pas associées à un saignement augmenté, ou à des complications postopératoires plus fréquentes.

#### 2.1.3 - TYPE D'INTERVENTION

On note:

Groupe P:

- huit remplacements prothétiques de hanche
  - deux remplacements prothétiques de genou
- dont:
- une reprise chirurgicale de hanche

-une reprise chirurgicale de genou

Groupe E:

-huit remplacements prothétiques de hanche

-deux remplacements prothétiques de genou

dont:

-trois reprises chirurgicales de hanche

Groupe A:

-dix remplacements prothétiques de hanche, dont une reprise.

Il n'existe pas de différence statistique dans la répartition du type d'intervention entre les trois groupes.

#### 2.1.4 - DUREE D'INTERVENTION

La durée opératoire est respectivement pour les groupes P, E et A de  $139,5 \pm 23,2$  minutes,  $162,0 \pm 22,1$  minutes et  $129,0 \pm 10,0$  minutes. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes (Tab 4).

La durée opératoire du groupe P est allongée par une reprise chirurgicale de prothèse totale de genou (330 min). L'élimination de cette intervention rend la moyenne du temps opératoire du groupe P comparable à celle du groupe A (120 min).

La tendance à l'allongement de la durée opératoire dans le groupe E s'explique par la présence de cinq procédures chirurgicales réputées longues, les temps opératoires restant en moyenne plus longs sur l'ensemble des interventions (Tab 4).

La durée d'un remplacement prothétique de hanche est en moyenne de 117,8 minutes (extrêmes: 60 à 195 min), et de 180 minutes pour un genou.

Une reprise chirurgicale fait passer le temps de la procédure à 217,5 minutes en moyenne pour une hanche (extrêmes: 180 à 300 min), et 330 minutes pour un genou (une intervention).

#### 2.1.5 - OPERATEURS

Les opérateurs 2, 5 et 6 totalisent 24 patients, soit la quasi-totalité des effectifs.

Les opérateurs 1, 2, 5 n'effectuent pas de reprise chirurgicale.

La répartition des opérateurs dans chacun des groupes n'est pas homogène (Tab 2 et 3).

-les opérateurs 1, 4 et 5 opèrent plus dans le groupe P

-l'opérateur 6 opère plus en E.

-les opérateurs 2 et 7 opèrent plus en A.

**Tableau 2:** Répartition des opérateurs dans chacun des groupes.

	1	2	3	4	5	6	7
<b>Groupe P</b>	2	0	0	1	5	2	0
<b>Groupe E</b>	1	3	1	0	1	4	0
<b>Groupe A</b>	0	5	0	0	2	2	1

**Tableau 3:** Nombre d'interventions par opérateur en fonction du type d'intervention.

	1	2	3	4	5	6	7
<b>Hanche</b>	3	7	-	-	6	6	-
<b>Hanche R*</b>	-	-	1	-	-	2	1
<b>Genou</b>	-	1	-	-	2	-	-
<b>Genou R*</b>	-	-	-	1	-	-	-

\*R = reprise

**Tableau 4:** Durée moyenne en minutes selon l'opérateur et le type d'intervention.

	1	2	3	4	5	6	7
<b>Hanche</b>	90	126	-	-	114	125	-
<b>Hanche R*</b>	-	-	180	-	-	255	180
<b>Genou</b>	-	180	-	-	180	-	-
<b>Genou R*</b>	-	-	-	330	-	-	-

\*R = reprise

On comprend la durée moins importante des interventions des groupes P et A, ou prédominant des procédures courtes et des opérateurs plus rapides.

### 2.1.6 - COMPLICATIONS POSTOPERATOIRES

On relève

-dans le groupe P, une thrombose veineuse profonde favorisée par une obésité, dont le saignement aux temps 1 et 2 était de 1282 ml et 1510 ml, avec CIVD, puis thromboses surales bilatérales

-aucune complication dans le groupe E

-dans le groupe A, une hématomèse dans un contexte d'obésité et une thrombose veineuse profonde, dont le saignement aux temps 1 et 2 était de 1056 ml et 550 ml.

Ces complications sont toutes survenues après remplacement prothétique de hanche. Les patients porteur d'une complication postopératoires ont ici plus de 70 ans, et sont deux fois sur trois en surcharge pondérale.

## 2.2 - DONNEES PERIOPERATOIRES

### 2.2.1 - PERTES SANGUINES PERIOPERATOIRES

Les pertes peropératoires moyennes sont:

-groupe P: 1052  $\pm$ 113,3 millilitres\*

-groupe E: 723  $\pm$ 101,3 millilitres

-groupe A: 828  $\pm$ 121,1 millilitres

Les pertes postopératoires moyennes sont:

-groupe P: 762  $\pm$ 101,3 millilitres\*

-groupe E: 544  $\pm$ 101,3 millilitres

-groupe A: 588  $\pm$ 101,3 millilitres

Il existe une différence statistiquement significative entre les pertes sanguines per- et postopératoires tous groupes confondus ( $p = 0,009$ ), ainsi qu'entre les groupes P et E en per- et postopératoire ( $p = 0,035$ ) (Tab 5 et 6, Fig 6).

**Tableau 5:** Saignement moyen peropératoire en millilitres en fonction des opérateurs et du type d'intervention.

	1	2	3	4	5	6	7
<b>Hanche</b>	644	669	-	-	964	544	-
<b>Hanche R*</b>	-	-	619	-	-	787	0 (?)
<b>Genou</b>	-	1037	-	-	620	-	-
<b>Genou R*</b>	-	-	-	1373	-	-	-

\*R = reprise

**Tableau 6:** Saignement postopératoire moyen en millilitres en fonction des opérateurs et du type d'intervention.

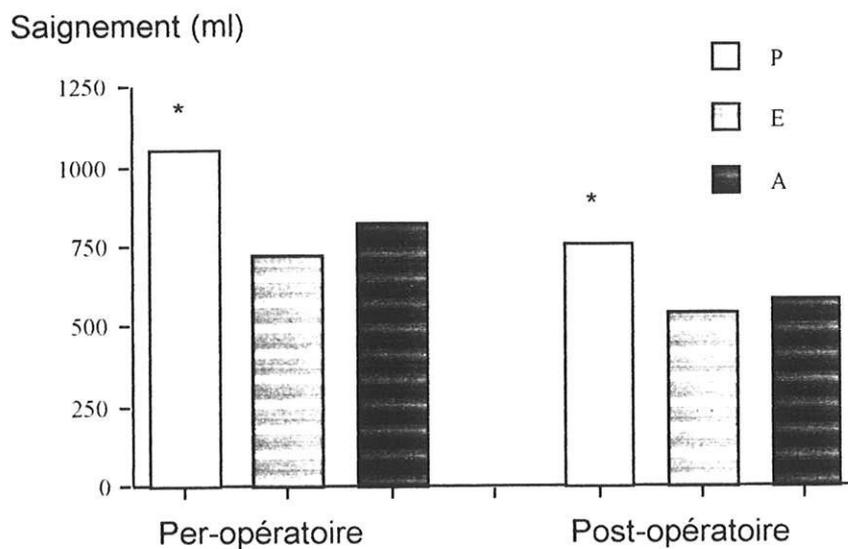
	1	2	3	4	5	6	7
<b>Hanche</b>	703	543	-	-	895	551	-
<b>Hanche R*</b>	-	-	60	-	-	535	900
<b>Genou</b>	-	700	-	-	525	-	-
<b>Genou R*</b>	-	-	-	570	-	-	-

\*R = reprise

Les opérateurs 1, 2 et surtout 5 sont associés à un saignement peropératoire plus important, la durée opératoire étant très courte pour les opérateurs 1 et 5. L'opérateur 6 est moins rapide, mais est associé à un saignement peropératoire bien moindre.

En postopératoire, le saignement est important pour les opérateurs 1 et 5, moins important pour les opérateurs 2 et 6.

Le saignement périopératoire varie donc en fonction de l'opérateur (différence significative entre les opérateurs 1 et 6), du site opératoire, mais pas selon la durée (pas de différence entre les opérateurs 2 et 6) ou la voie d'abord du même site opératoire (pas de différences entre les opérateurs 1 et 5). L'âge et le sexe n'interviennent pas sur le saignement. On notera la faible augmentation du saignement lié aux reprises chirurgicales au sein des trois groupes.



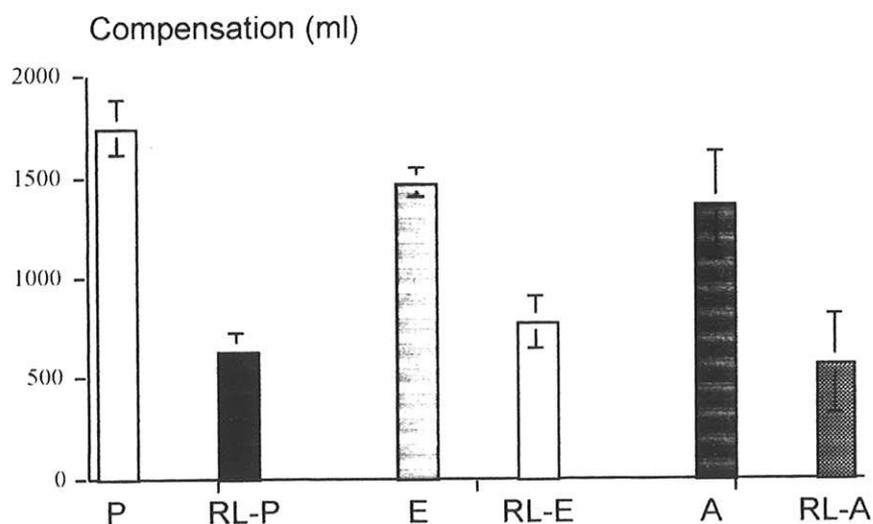
**Figure 6:** Pertes périopératoires en fonction du temps.

### 2.2.2 - COMPENSATION VOLEMIQUE

Les volumes de macromolécule et de cristalloïde utilisés sont comparables dans les trois groupes, sans différence significative (Tab 7, 8 et Fig 7).

**Tableau 7:** Volume de macromolécules (ml) utilisé en peropératoire dans chaque groupe.

	Plasmion	Elohès	Albumine 5 %
<b>Macromolécules</b>	1750 ±134	1475 ±78	1360 ±265
<b>Moyennes (ml/kg)</b>	24,5 ±6,68	20,5 ±3,31	19,1 ±3,50



**Figure 7:** Compensation volémique moyenne ( $\pm$  SEM) par macromolécules et Ringer-lactate, dans chacun des groupes.

### 2.2.3 - COMPENSATION ERYTHROCYTAIRE

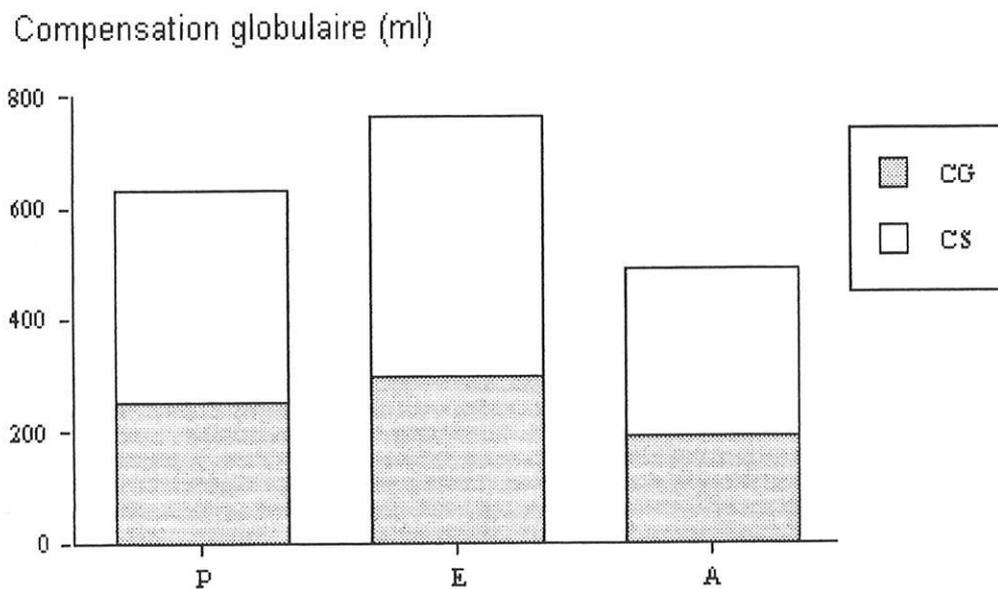
#### 2.2.3.1 - Autotransfusion différée

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes (Tab 8 et fig 8).

#### 2.2.3.2 - Autotransfusion peropératoire

Le Cell-Saver a été utilisé à quatre reprises dans les groupes P et E, trois reprises dans le groupe A (Tab 8 et fig 8).

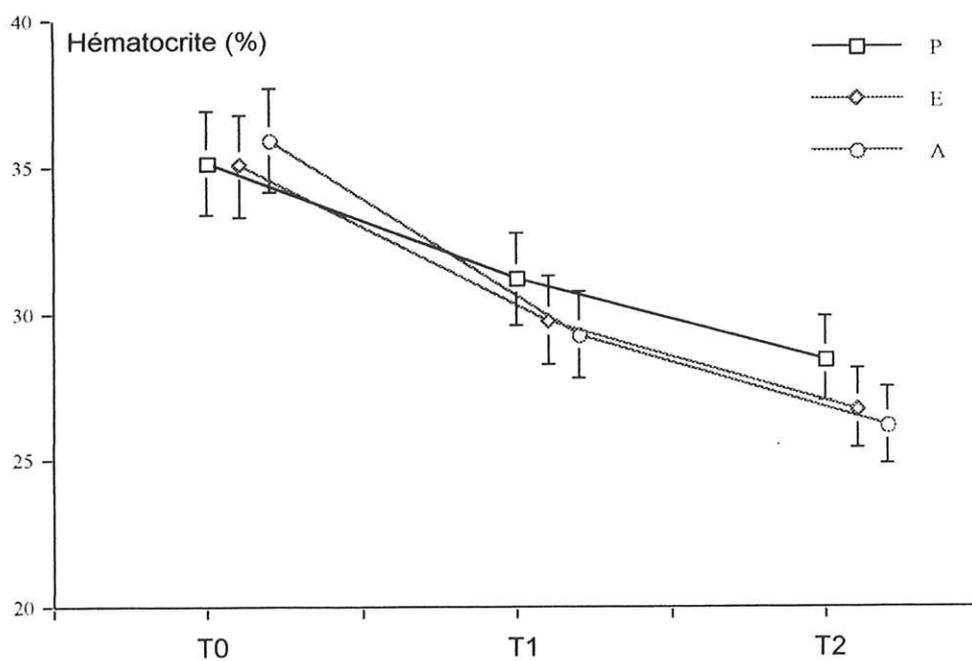
Il n'existe pas de différence significative entre les trois groupes pour le volume d'autotransfusion peropératoire utilisé.



**Figure 8:** Compensation érythrocytaire moyenne dans chacun des groupes, par culots globulaires (CG) auto- ou homologues, ou par autotransfusion peropératoire par Cell-Saver (CS).

### 2.2.4 - HEMATOCRITE

L'hématocrite, identique à T0, diminue progressivement dans les trois groupes avec une différence significative au cours du temps ( $p < 0.0001$ ), sans différence entre les trois groupes (Tab 9 et fig 9).



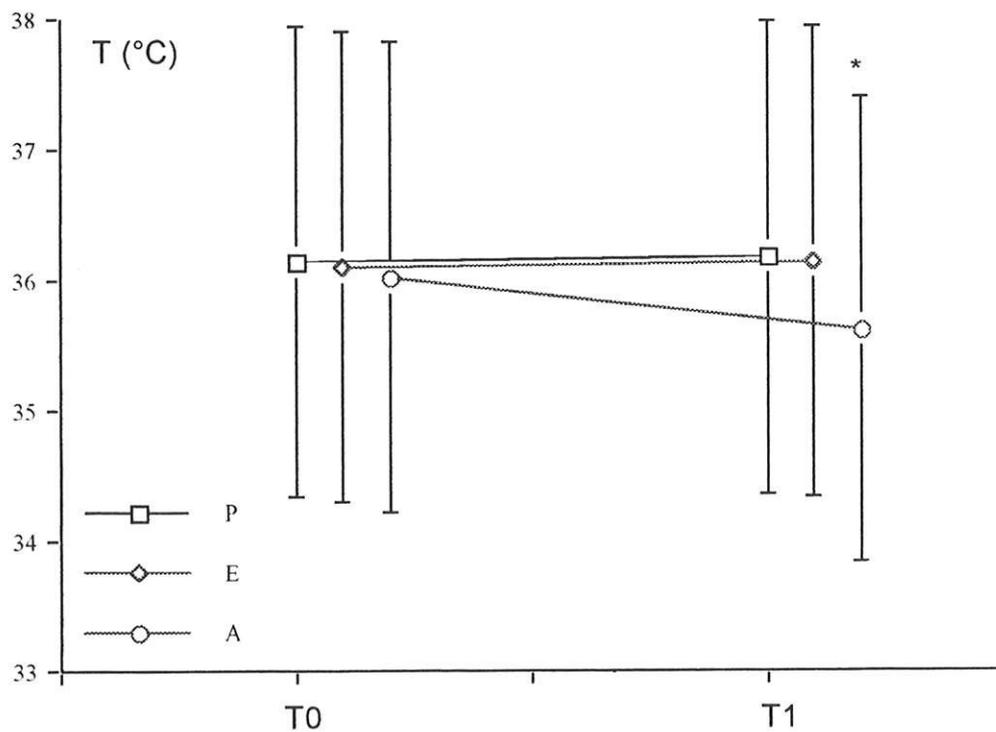
**Figure 9:** Variations de l'hématocrite en fonction du temps dans chaque groupe.

### 2.2.5 - TEMPERATURE

Elle n'est pas statistiquement différente dans les trois groupes au temps 0.

En fonction du temps, elle diminue dans le groupe A, et reste stable dans les groupes P et E.

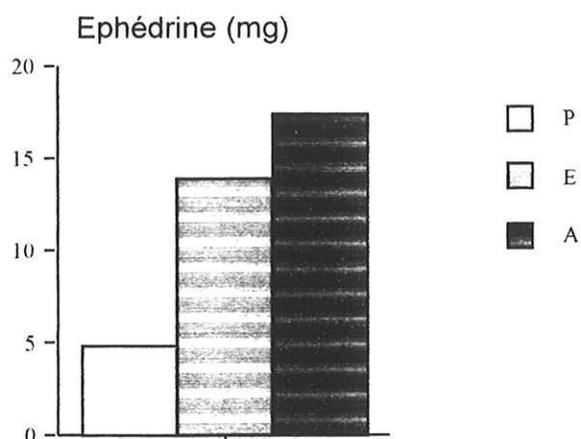
Il existe une différence significative au temps 1 entre les groupes P et A ( $p = 0.03$ , Kruskal-Wallis), le groupe E n'étant pas différent des deux autres (Tab 9 et fig 10).



**Figure 10:** Variations de la température en fonction du temps dans chaque groupe.

### 2.2.6 - EPHEDRINE

L'utilisation d'éphédrine peropératoire n'est pas statistiquement différente entre les trois groupes (Tab 9 et fig 11).



**Figure 11:** Doses d'éphédrine en peropératoire dans chaque groupe.

### 2.2.7 - DROGUES ANESTHESIQUES

Il n'existe pas de différence significative entre les doses utilisées dans les trois groupes (Tab 9).

**Tableau 8:** Volume de cristalloïdes, de concentrés globulaires et de concentrés globulaires d'autotransfusion peropératoire (AT) utilisé en peropératoire dans chaque groupe.

	<b>Groupe P</b>	<b>Groupe E</b>	<b>Groupe A</b>
<b>Cristalloïdes (ml)</b>	630 ±101	780 ±131	570 ±253
<b>Moyennes (ml/kg)</b>	8,2 ±3,68	10,6 ±4,88	8,27 ±4,08
<b>Concentrés globulaire (ml)</b>	251.30 ±97.64	303.10 ±108.56	189.50 ±56.94
<b>Concentrés globulaire AT (ml)</b>	378.2 ±285.6	458 ±156.9	297.3 ±95.08

**Tableau 9:** Variations de l'hématocrite (%), de la température (°C), des doses d'Ephédrine et de drogues anesthésiques en fonction du temps dans chaque groupe.

	<b>Groupe P</b>	<b>Groupe E</b>	<b>Groupe A</b>
<b>Hématocrite T0</b>	35.15 ±1.07	35.07 ±1.07	35.93 ±1.07
<b>Hématocrite T1</b>	31.18 ±1.07	29.78 ±1.07	29.30 ±1.07
<b>Hématocrite T2</b>	28.46 ±1.07	26.75 ±1.07	26.22 ±1.07
<b>Température T0</b>	36.14 ±0.14	36.10 ±0.14	36.02 ±0.14
<b>Température T1</b>	36.18 ±0.14	36.14 ±0.14	35.62* ±0.14
<b>Ephédrine (mg)</b>	4.80 ±2.00	13.80 ±6.24	17.40 ±8.56
<b>thiopental (mg)</b>	440 ±140	410 ±80	440 ±144
<b>fentanyl (µg)</b>	277,5 ±59	305 ±68	295 ±103
<b>vécuronium (mg)</b>	9 ±2,60	10,6 ±5,40	9,9 ±2,69

\*p≤0.05

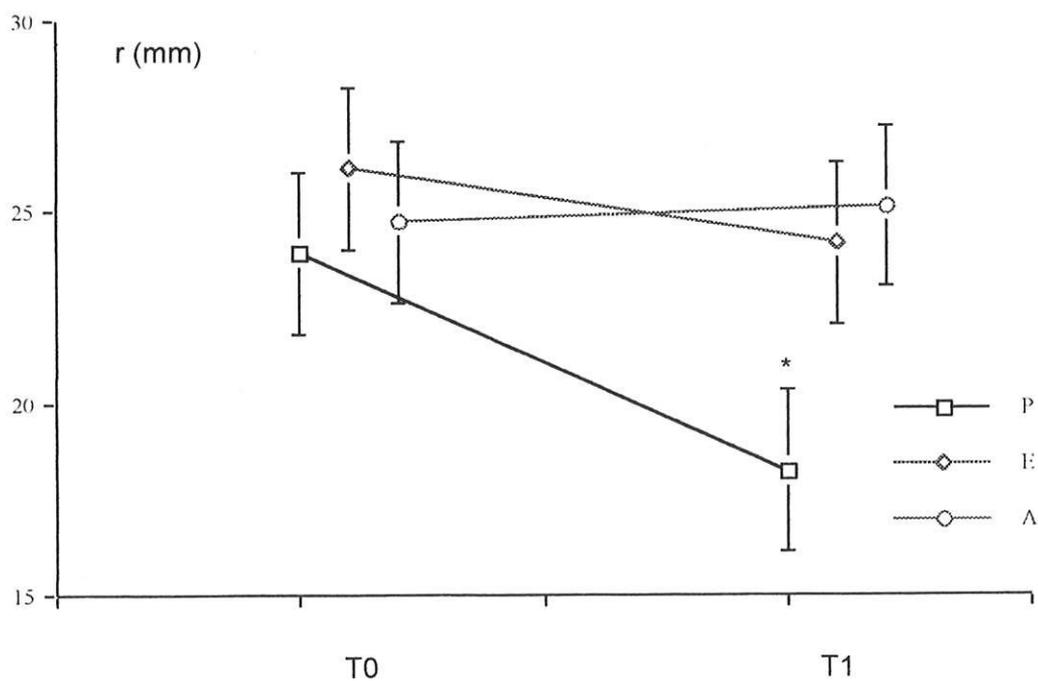
## 2.3 - VARIATIONS DE L'HEMOSTASE

### 2.3.1 - THROMBOELASTOGRAMME

#### 2.3.1.1 - LE R

Les valeurs sont normales aux deux temps opératoires, sans différence entre les trois groupes au temps 0, avec raccourcissement non significatif dans le groupe P et E en fonction du temps ( $p = 0.069$ ), et stabilité dans le groupe A.

Au temps 1, le  $r$  est significativement raccourci dans le groupe P par rapport au groupe E (Tab 10, Fig 12).



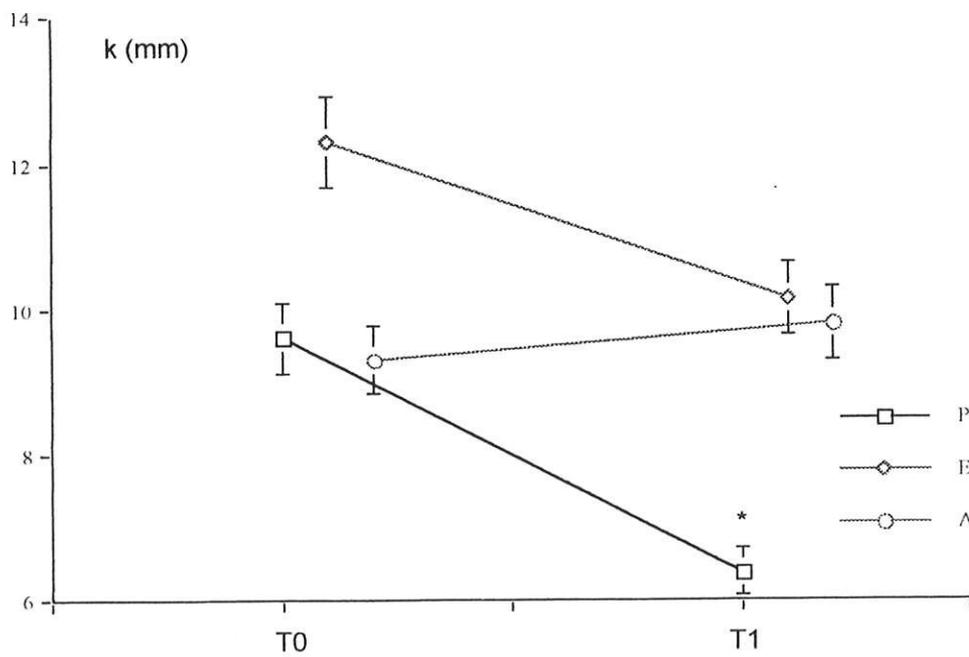
**Figure 12:** Variations du  $r$  en fonction du temps dans chaque groupe.

## 2.3.1.2 - LE K

Les valeurs sont normales en préopératoire.

Le  $k$  n'est pas significativement différent dans les trois groupes au temps 0, puis se raccourcit significativement dans le groupe P ( $p = 0.009$ ), diminue dans le groupe E, et reste stable dans le groupe A.

Au temps 1, le  $k$  est significativement raccourci dans le groupe P par rapport au groupe E ( $p = 0.01$ ), sans différence par rapport au groupe A (Tab 10, Fig 13). Les groupes E et A ne sont pas différents.



**Figure 13:** Variations du  $k$  en fonction du temps dans chaque groupe.

## 2.3.1.3 - LE R+K

Il n'est pas significativement différent dans les trois groupes au temps 0, mais se raccourcit significativement dans le groupe P au cours du temps ( $p = 0.03$ ).

Au temps 1, le  $r+k$  n'est pas significativement différent dans les groupes E et A, mais est significativement raccourci dans le groupe P par rapport au groupe E ( $p = 0.02$ ) (Tab 10, Fig 14).

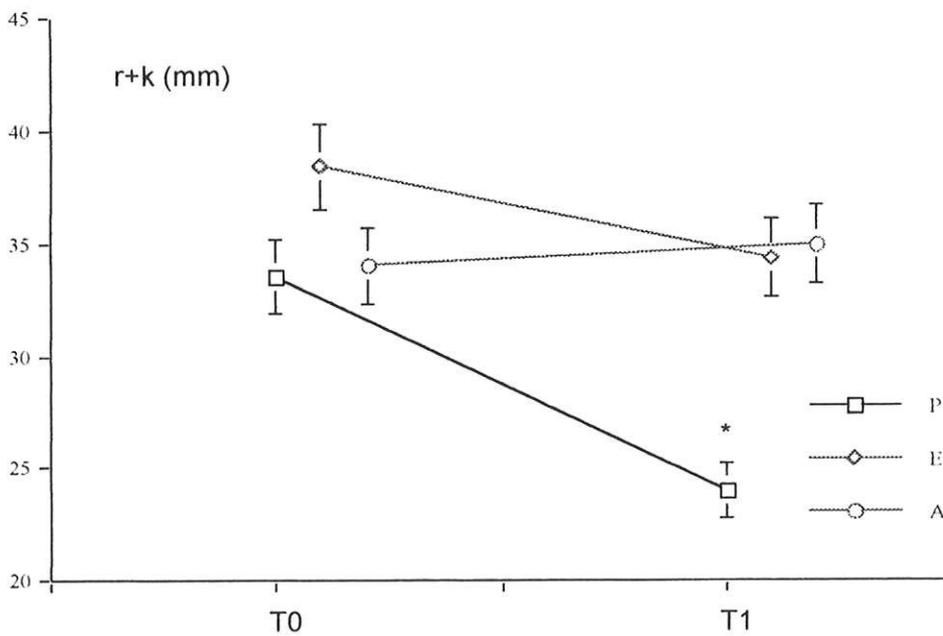
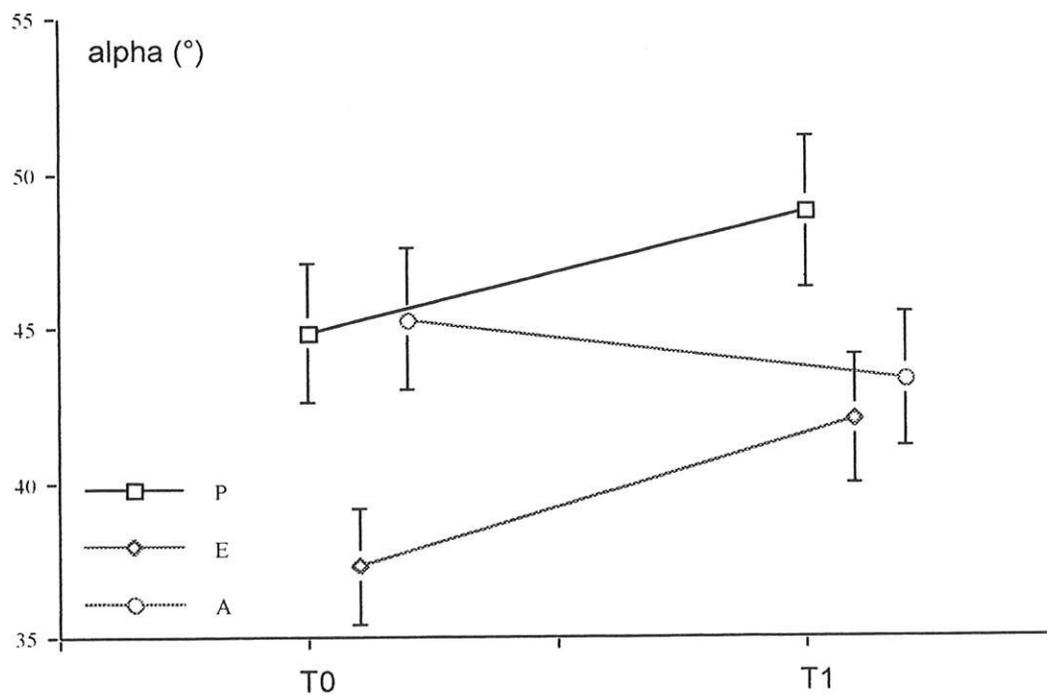


Figure 14: Variations du  $r+k$  en fonction du temps dans chaque groupe.

2.3.1.4 - LE  $\alpha$ 

Les valeurs sont normales en préopératoire.

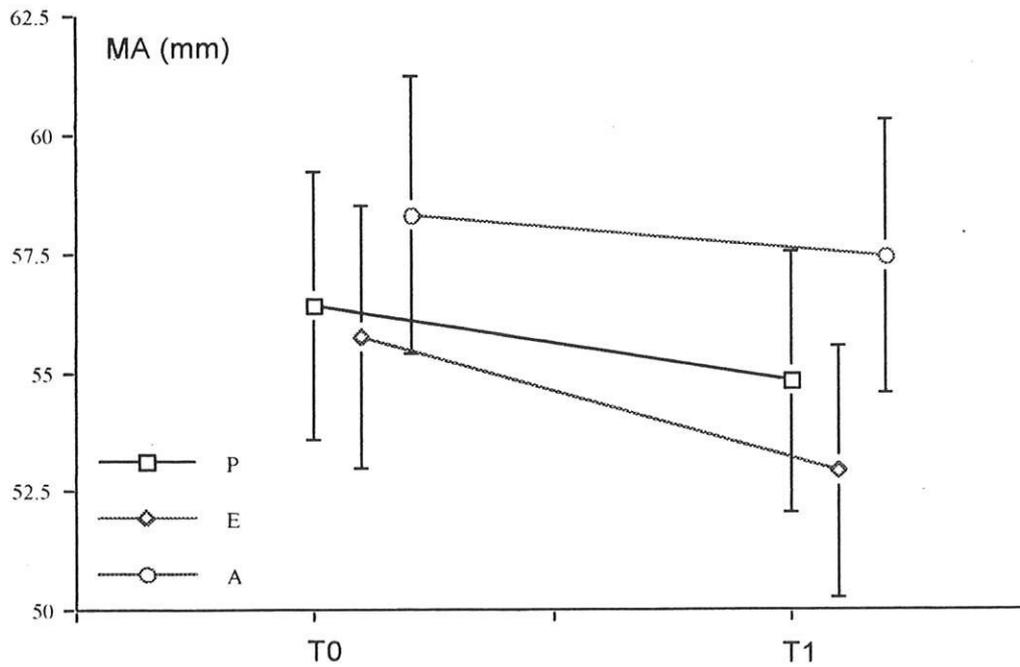
Le  $\alpha$  augmente de façon non significative dans les groupe P et E, et diminue dans le groupe A en fonction du temps. Il n'est pas significativement différent dans les trois groupes au deux temps de l'étude. Il existe un  $\alpha$  supérieur à la normale dans le groupe P en postopératoire (Tab 10, Fig 15).



**Figure 15:** Variations du  $\alpha$  en fonction du temps dans chaque groupe.

## 2.3.1.5 - LE MA

Il n'est pas significativement différent dans les trois groupes au temps 0, et ne varie pas au cours du temps dans les trois groupes. Aucune différence significative n'est notée entre les trois groupes, et les valeurs du MA restent dans les limites de la normale (Tab 10, Fig 16).



**Figure 16:** Variations du MA en fonction du temps dans chaque groupe.

### 2.3.1.6 - L'INDEX

Il n'est pas statistiquement différent au temps 0 dans les trois groupes. Il s'allonge dans le groupe P, et se raccourcit dans les deux autres groupes de façon non significative, dans les limites de la normale.

Au temps 1, l'index n'est pas significativement différent entre le groupe A et les deux autres groupes, mais est significativement allongé dans le groupe P par rapport au groupe E (Tab 10, Fig 17).

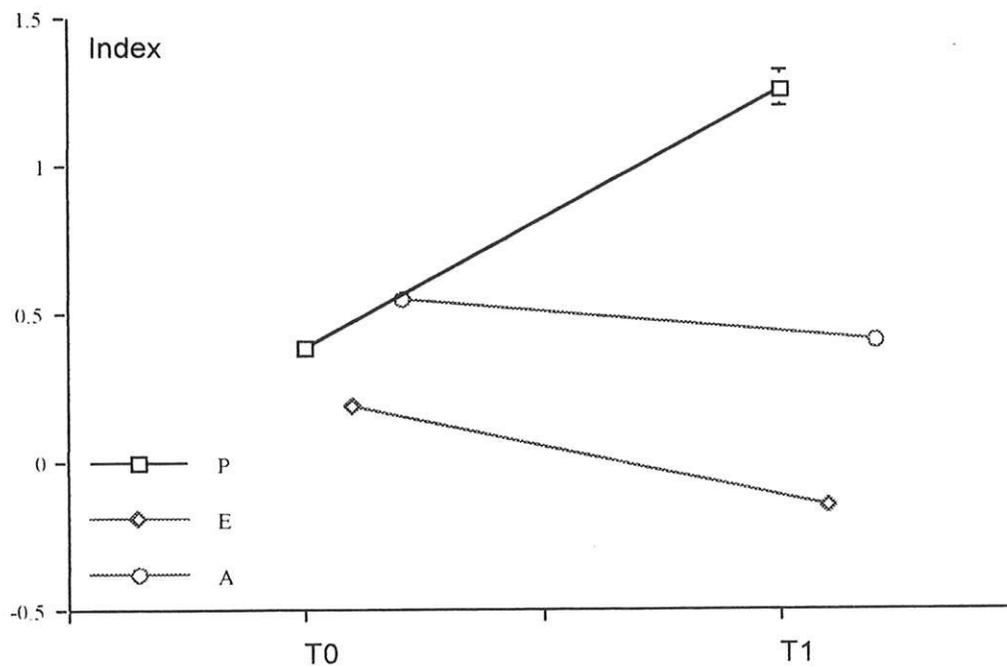


Figure 17: Variations de l'index en fonction du temps dans chaque groupe.

**Tableau 10:** Variations du  $r$  (mm), du  $k$  (mm), du  $r+k$  (mm), du  $\alpha$  ( $^\circ$ ), du  $MA$  (mm) et de l'index en fonction du temps dans chaque groupe.

	<b>Groupe P</b>	<b>Groupe E</b>	<b>Groupe A</b>
<b>r T0</b>	23.95 $\pm$ 2.10	26.15 $\pm$ 2.10	24.75 $\pm$ 2.10
<b>r T1</b>	18.25* $\pm$ 2.10	24.20 $\pm$ 2.10	25.15 $\pm$ 2.10
<b>k T0</b>	9.60 $\pm$ 1.02	12.30 $\pm$ 1.02	9.30 $\pm$ 1.02
<b>k T1</b>	6.38* $\pm$ 1.07	10.15 $\pm$ 1.02	9.80 $\pm$ 1.02
<b>r+k T0</b>	33.55 $\pm$ 2.83	38.45 $\pm$ 2.83	34.05 $\pm$ 2.83
<b>r+k T1</b>	24.0* $\pm$ 2.83	34.35 $\pm$ 2.83	34.95 $\pm$ 2.83
<b><math>\alpha</math> T0</b>	44.85 $\pm$ 3.69	37.30 $\pm$ 3.69	45.30 $\pm$ 3.69
<b><math>\alpha</math> T1</b>	48.75 $\pm$ 3.69	42.05 $\pm$ 3.69	43.35 $\pm$ 3.69
<b>MA T0</b>	56.40 $\pm$ 3.14	55.75 $\pm$ 3.14	58.3 $\pm$ 3.14
<b>MA T1</b>	54.80 $\pm$ 3.14	52.90 $\pm$ 3.14	57.45 $\pm$ 3.14
<b>Index T0</b>	0.39 $\pm$ 0.43	0.19 $\pm$ 0.43	0.55 $\pm$ 0.43
<b>Index T1</b>	1.26* $\pm$ 0.43	-0.15 $\pm$ 0.43	0.41 $\pm$ 0.43

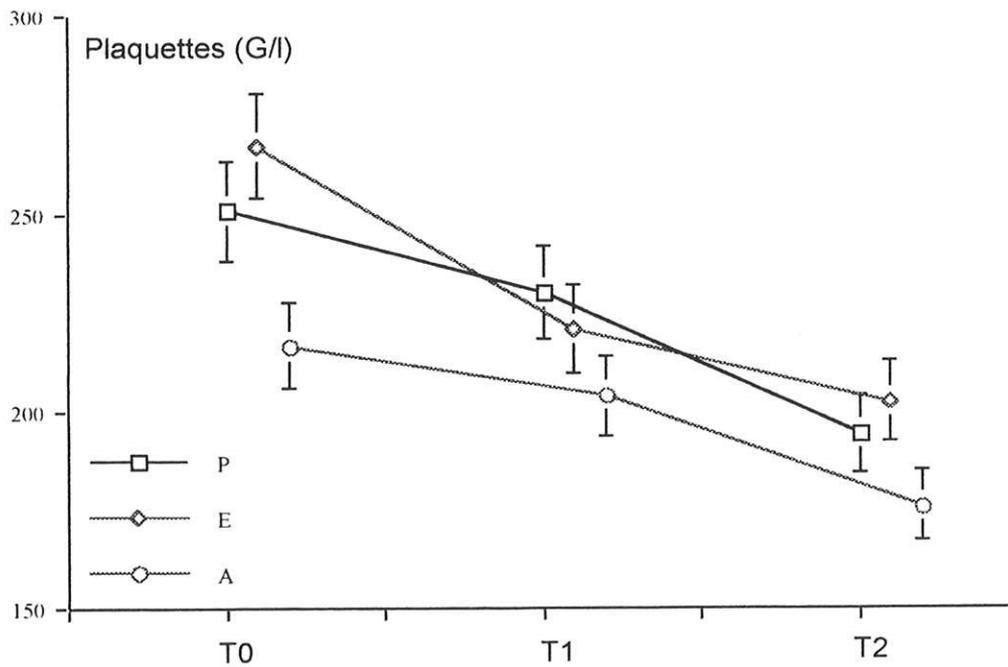
\* $p \leq 0.05$

### 2.3.2 - TESTS CLASSIQUES

#### 2.3.2.1 - NUMERATION PLAQUETTAIRE

De T0 à T2, on remarque une diminution homogène du nombre de plaquettes circulantes ( $p = 0.01$ ), qui reste dans les limites de la normale, probablement en rapport avec une dilution par les substituts plasmatiques (Tab 11, Fig 18).

Il n'existe pas de différence significative du nombre de plaquettes aux trois temps dans les trois groupes.

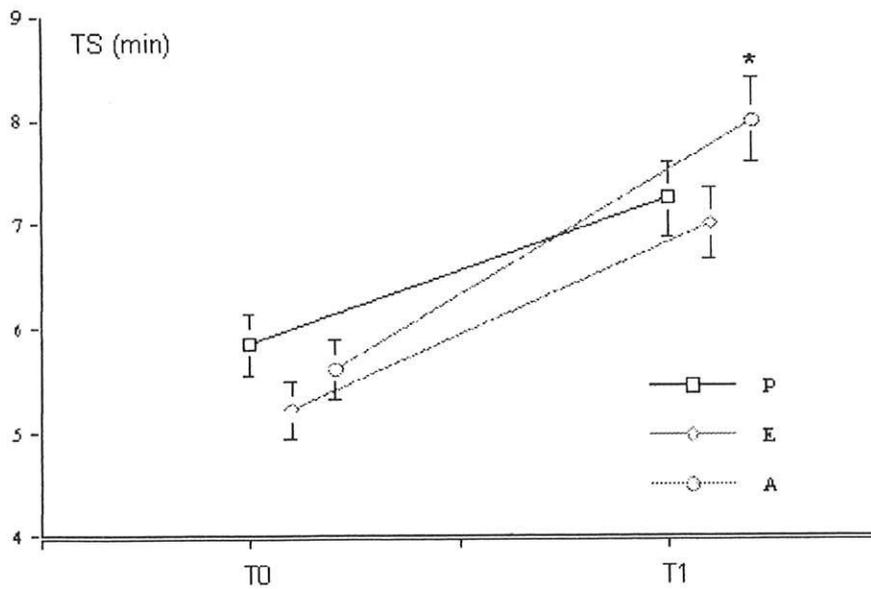


**Figure 18:** Variations des plaquettes en fonction du temps dans chaque groupe.

### 2.3.2.2 - LE TEMPS DE SAIGNEMENT

Il n'est pas significativement différent entre les trois groupes aux deux temps de l'étude.

En fonction du temps, il s'allonge significativement dans le groupe A ( $p = 0.036$ ) (Tab 11, Fig 19).

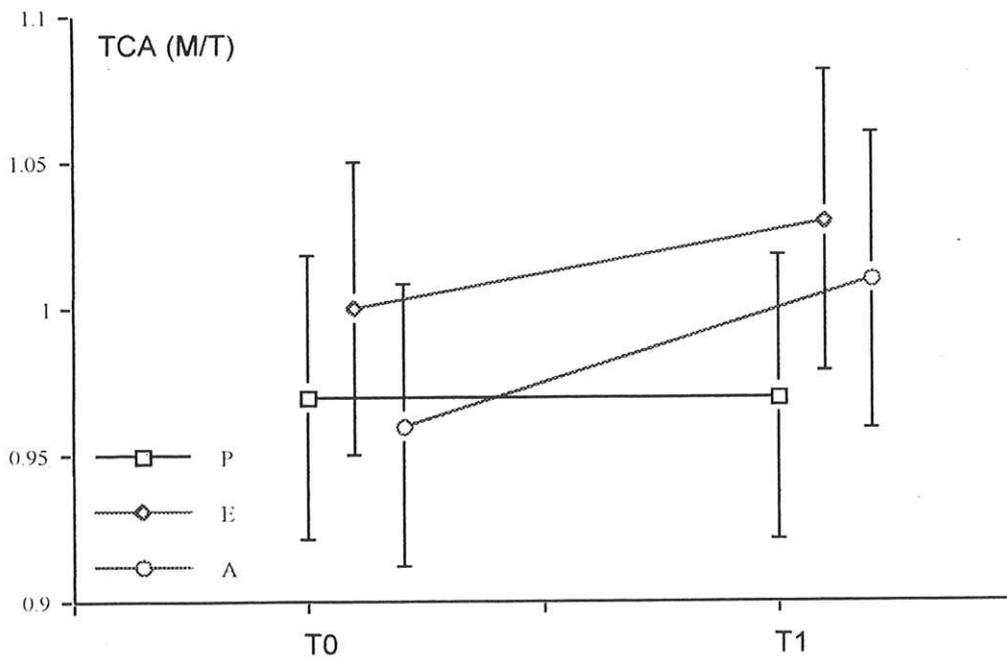


**Figure 19:** Variations du temps de saignement en fonction du temps dans chaque groupe.

### 2.3.2.3 - LE TCA

Il reste stable en fonction du temps dans les trois groupes, avec un léger allongement dans les groupes E et A (Tab 11, Fig 20).

Le TCA n'est pas statistiquement différent dans les trois groupes aux deux temps de l'étude.

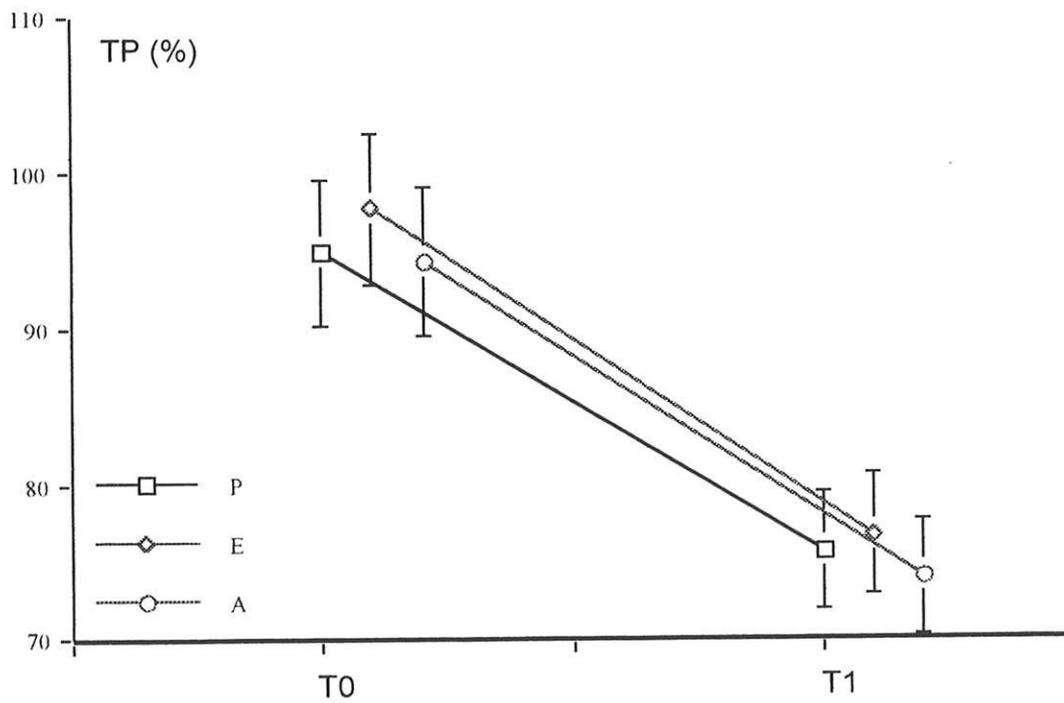


**Figure 20:** Variations du TCA en fonction du temps dans chaque groupe.

#### 2.3.2.4 - LE TP

Il diminue en fonction du temps dans les trois groupes, en restant dans les limites de la normale: (P)  $p = 0.008$ , (E)  $p = 0.009$ , (A)  $p = 0.001$  (Tab 11, Fig 21).

Le TP n'est pas statistiquement différent dans les trois groupes aux deux temps de l'étude.

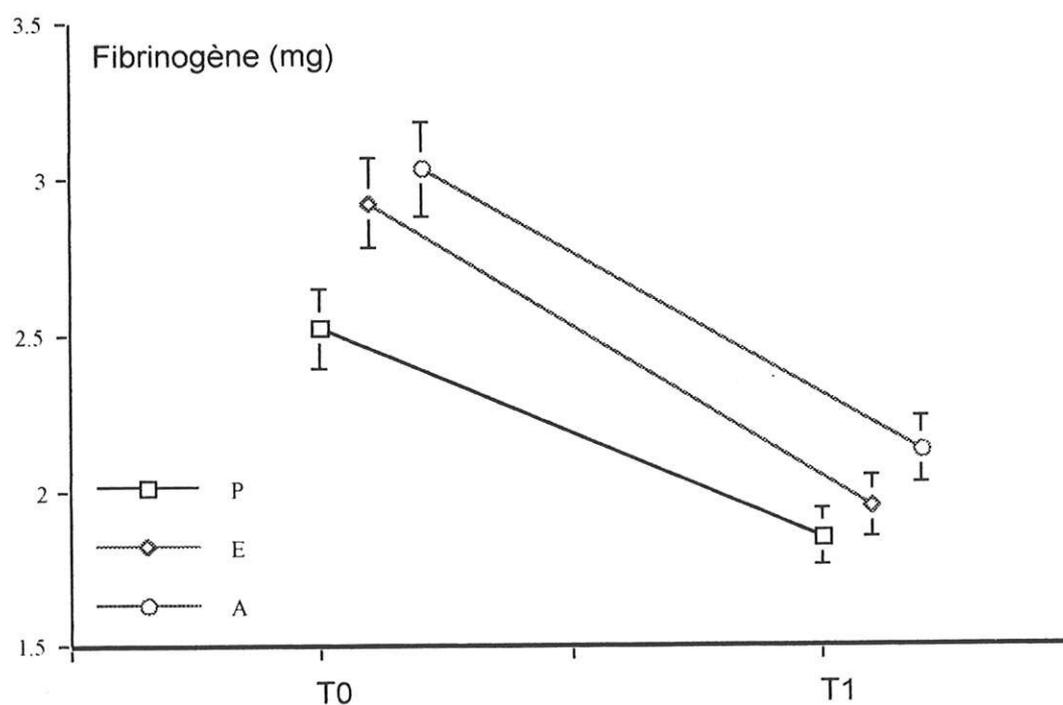


**Figure 21:** Variations du TP en fonction du temps dans chaque groupe.

### 2.3.2.5 - LE FIBRINOGENE

En fonction du temps, le fibrinogène diminue dans les trois groupes: (P)  $p = 0.03$ , (E)  $p = 0.004$ , (A)  $p = 0.001$  (Tab 11, Fig 22).

Le fibrinogène n'est pas significativement différent dans les trois groupes au deux temps de l'étude.



**Figure 22:** Variations du fibrinogène en fonction du temps dans chaque groupe.

**Tableau 11:** Variations des plaquettes ( $10^9/l$ ), du temps de saignement (min), du TCA (Rapport Malade/Témoin), du TP (%) et du fibrinogène (g/l) en fonction du temps dans chaque groupe.

	<b>Groupe P</b>	<b>Groupe E</b>	<b>Groupe A</b>
<b>Plaquettes T0</b>	250.70 $\pm$ 21.37	267.20 $\pm$ 21.37	216.62 $\pm$ 21.37
<b>Plaquettes T1</b>	230.00 $\pm$ 21.37	221.10 $\pm$ 21.37	204.10 $\pm$ 21.37
<b>Plaquettes T2</b>	194.30 $\pm$ 21.37	202.60 $\pm$ 21.37	176.00 $\pm$ 21.37
<b>TS T0</b>	5.85 $\pm$ 0.72	5.22 $\pm$ 0.76	5.61 $\pm$ 0.76
<b>TS T1</b>	7.25 $\pm$ 0.72	7.00 $\pm$ 0.76	8.00* $\pm$ 0.72
<b>TCA T0</b>	0.97 $\pm$ 0.03	1.00 $\pm$ 0.03	0.96 $\pm$ 0.03
<b>TCA T1</b>	0.97 $\pm$ 0.03	1.03 $\pm$ 0.03	1.01 $\pm$ 0.03
<b>TP T0</b>	94.80 $\pm$ 3.18	97.60 $\pm$ 3.18	94.20 $\pm$ 3.18
<b>TP T1</b>	75.60 $\pm$ 3.18	76.70 $\pm$ 3.18	74.00 $\pm$ 3.18
<b>Fibrinogène T0</b>	2.52 $\pm$ 0.20	2.92 $\pm$ 0.20	3.03 $\pm$ 0.20
<b>Fibrinogène T1</b>	1.85 $\pm$ 0.20	1.95 $\pm$ 0.20	2.13 $\pm$ 0.20

\*p $\leq$ 0.05

## **2.4 - AUTRES VARIABLES**

### **2.4.1 - LE SODIUM**

Il reste stable dans les trois groupes au cours du temps.

Le sodium n'est pas statistiquement différent dans les trois groupes aux deux temps de l'étude (Tab 12).

### **2.4.2 - LE POTASSIUM**

Il augmente dans les limites de la normale dans les groupes P ( $p = 0.02$ ) et E ( $p = 0.03$ ) au cours du temps (Tab 12).

Le potassium n'est pas statistiquement différent dans les trois groupes aux deux temps de l'étude.

### **2.4.3 - LE CALCIUM IONISE**

Le calcium est statistiquement abaissé dans le groupe A par rapport au groupe E ( $p = 0.02$ ), alors qu'il n'existe aucune différence entre le groupe P et les deux autres au temps 0 (Tab 12).

En fonction du temps, il diminue dans les groupes P et E, et augmente dans le groupe A, dans les limites de la normale.

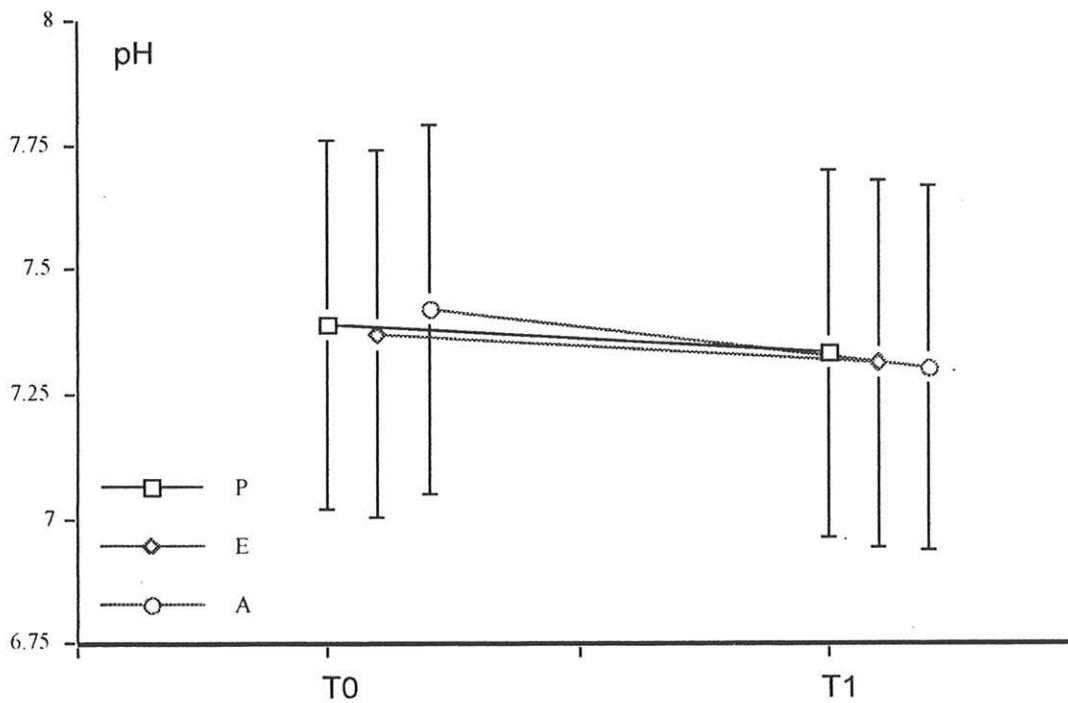
Il n'existe en revanche aucune différence au temps 1 entre les trois groupes.

#### 2.4.4 - LE PH

Le pH est statistiquement augmenté dans le groupe A par rapport au groupe E ( $p = 0.03$ ), alors qu'il n'existe aucune différence entre le groupe P et les deux autres au temps 0.

Il n'existe en revanche aucune différence au temps 1 entre les trois groupes.

En fonction du temps, il diminue de façon significative dans les groupes P ( $p = 0.0002$ ), E ( $p = 0.007$ ) et A ( $p = 0.0002$ )(Tab 12, Fig 23).



**Figure 23:** Variations du pH en fonction du temps dans chaque groupe.

**Tableau 12:** Variations de la natrémie (mmol/l), de la kaliémie (mmol/l), de la calcémie (mmol/l) et du pH en fonction du temps dans chaque groupe.

	<b>Groupe P</b>	<b>Groupe E</b>	<b>Groupe A</b>
<b>Na+ T0</b>	137.6 ±0.75	138.5 ±0.75	137.3 ±0.75
<b>Na+ T1</b>	139.3 ±0.75	137.3 ±0.75	138.0 ±0.75
<b>K+ T0</b>	3.87 ±0.17	3.80 ±0.17	3.89 ±0.17
<b>K+ T1</b>	4.20 ±0.17	4.18 ±0.17	4.28 ±0.17
<b>Ca++ T0</b>	1.08 ±0.03	1.14 ±0.03	1.06* ±0.03
<b>Ca++ T1</b>	1.03 ±0.03	1.02 ±0.03	1.12 ±0.03
<b>pH T0</b>	7.39 ±0.13	7.37 ±0.12	7.42* ±0.12
<b>pH T1</b>	7.33 ±0.12	7.31 ±0.12	7.30 ±0.12

\*p≤0.05

**En résumé:**

**-le pH et l'hématocrite diminuent significativement à T1 dans les trois groupes.**

**-la numération plaquettaire, le fibrinogène et le TP diminuent significativement au cours du temps dans les trois groupes.**

**-le temps de saignement s'allonge significativement dans les limites de la normale à T1 dans le groupe A.**

**-le r, le k, le r+k se raccourcissent et l'index augmente significativement à T1 dans le groupe P.**

## V - DISCUSSION

Les données recueillies au cours de ce travail ne mettent pas en évidence d'altération des paramètres thromboélastographiques de la coagulation après utilisation de l'Elohes ou de l'albumine à 5 %. La compensation volémique par 20 ml/kg de ces solutés entraîne une diminution de l'hématocrite, de la numération plaquettaire, du TP, et du fibrinogène compatible avec une dilution plasmatique. Il existe en revanche une réduction des temps  $r$  et  $k$ , et une augmentation de l'index après compensation volémique par 24,5 ml/kg de Plasmion, ce qui suggère une franche hypercoagulabilité postopératoire.

Plusieurs limitations importantes à l'interprétation statistique de ce travail existent, du fait d'un nombre faible de patients dans chaque groupe, et de possibles facteurs confondants. En effet, malgré le tirage au sort, la répartition des patients dans les différents groupes n'est pas homogène. Les variables démographiques sont comparables, ainsi que la répartition en fonction du type d'intervention. En revanche, la répartition en fonction de l'opérateur est différente dans chacun des groupes. Les variations des durées et du saignement opératoires découlent directement de cette inhomogénéité (Tab 5 et 6).

Les opérateurs rapides et associés à un saignement opératoire significativement plus important sont répartis de façon prédominante dans le groupe P, alors que les opérateurs moins rapides, associés à un saignement moindre sont dans le groupe E. Or, TUMAN et coll ont montré qu'un saignement progressif peropératoire provoque une hypercoagulabilité, dont le mécanisme supposé est une stimulation adrénérique <sup>129</sup>. La constatation d'un saignement significativement plus important dans le groupe P est donc susceptible d'influer sur la coagulabilité postopératoires.

De plus, la mesure des pertes périopératoires est critiquable.

Il faut souligner la faible précision de la mesure des pertes peropératoires, parfois calculées comme nulles malgré l'uniformité du protocole de mesure utilisé. La

perte de compresses et de champs de bordure, la longueur de la procédure chirurgicale (plus le geste est court, plus l'évaporation liquidienne est limitée), et l'impossibilité de peser les compresses au fur et à mesure font varier les pertes peropératoires de façon importante. Les pertes peropératoires sont ici probablement très sous-estimées, bien que comparables à celles décrites de la littérature pour des interventions et des procédures de recueil identiques <sup>31.98.99.137</sup>.

Les pertes à la 24e heure postopératoire sont quantifiées dans un dispositif de recueil postopératoire Orthévac® ou Constavac®, et sont elles aussi conformes aux données de la littérature. Ces méthodes de recueil sous-estiment le saignement postopératoire par la non prise en compte de la collection de sang péri-lésionnelle.

Différentes méthodes sont proposées pour apprécier les pertes sanguines peropératoires. La plupart sont lentes ou difficiles à mettre en oeuvre en pratique quotidienne, ou nécessitent un appareillage spécifique (pesée des malades en pré- et postopératoire, techniques d'extraction-dilution). D'autres techniques sont appréciables par leur simplicité, leur rapidité, mais sont par trop approximatives, comme l'appréciation subjective du saignement, autant par le chirurgien que par l'anesthésiste, ou les méthodes indirectes comme les valeurs de pression artérielle, d'hémoglobine ou d'hématocrite.

En effet, plusieurs études montrent que l'appréciation visuelle du saignement peropératoires est toujours en défaut par rapport à la mesure par technique quantitative, ne détectant parfois que la moitié du saignement réel<sup>28.41.46</sup>.

De même, les paramètres cliniques ne reflètent pas de manière linéaire les pertes sanguines, les mécanismes compensateurs vasculaires pouvant maintenir une volémie efficace malgré une perte de 30 % du volume sanguin. Les examens paracliniques, comme la mesure de l'hémoglobine et de l'hématocrite sont également insuffisants, car ils dépendent de la perte globulaire et de l'hémodilution secondaire.

Une formule mathématique simple est décrite par HA et coll, multipliant l'hématocrite du volume d'aspiration chirurgicale par le volume aspiré, divisé par

l'hématocrite du patient, mesurés par microhématocrite. Ce calcul est simple et rapide, permet d'estimer les pertes sanguines, mais néglige le saignement non aspiré. Il implique par ailleurs plusieurs causes d'erreurs, comme l'inhomogénéité du liquide de recueil et l'hémolyse par les liquides d'irrigation, qui minorent l'estimation de la perte sanguine par diminution de l'hématocrite du liquide d'aspiration. De plus, l'hématocrite du patient ne peut être considéré comme stable au cours d'un saignement peropératoire<sup>46</sup>.

La technique la plus fiable en pratique courante reste la pesée immédiate des compresses et des champs opératoires, 1 ml de sang pesant 1 g (1,06 g). Décrite en 1937 par WINFIELD, elle nécessite l'utilisation de compresses sèches, sans liquides dans le champ opératoire. Cette technique simple, rapide et peu coûteuse n'est toutefois pas spécifique du sang, et l'utilisation quasi obligatoire de liquides de lavage, notamment en Orthopédie, introduit des erreurs par excès. L'évaporation introduit quant à elle des erreurs par défaut, imposant la pesée dans les 15 minutes du recueil, ce qui est peu réalisable en pratique <sup>41,46,47</sup>.

Ces contraintes limitent l'intérêt de la pesée des compresses pour l'évaluation des pertes sanguines peropératoires, tout en lui laissant une valeur indicative. La bonne pratique passe donc par le recoupement de plusieurs techniques simples, ce qui limite le risque de sous-estimer la perte sanguine. L'estimation visuelle, rapide, très utilisée en pratique journalière, peut être utilement complétée par une surveillance clinique et paraclinique du patient, associées à une méthode quantitative, la pesée des compresses.

Les volumes peropératoires de macromolécules utilisés, non significativement différents dans les trois groupes, appellent quelques remarques.

Les volumes d'Elohes et d'albumine sont comparables, et l'évolution parallèle de l'hématocrite, du fibrinogène, du TP et de la numération plaquettaire, attribuée à la dilution plasmatique, confirme les données de la littérature sur l'effet volémique identique de ces solutés.

On note des volumes de Plasmion 1,2 fois supérieurs aux autres solutés utilisés, ce qui est inférieur aux recommandations actuelles <sup>22</sup>. L'expansion volémique du Plasmion étant moins importante que celle des autres solutés utilisés ici, une compensation par des gélatines utilisera idéalement une fois et demi le volume perdu. Aucune hypovolémie n'est objectivée au cours de cette étude, les paramètres cliniques surveillés restant insuffisants pour la mettre en évidence. On peut toutefois remarquer la stabilité du TCA, le TP supérieur, la diminution de l'hématocrite et de la numération plaquettaire moins marquées dans le groupe P par rapport aux autres. On pourrait évoquer sur ces résultats une dilution plasmatique moins importante du fait du volume moindre de Plasmion utilisé, sans préjuger du volume plasmatique en lui-même.

Un autre facteur pouvant influencer les résultats observés est l'utilisation préopératoire d'une prophylaxie anti-thrombotique par héparines de bas poids moléculaire. Plusieurs facteurs susceptibles de modifier les paramètres du thromboélastogramme en préopératoire immédiat se dégagent. Leur prescription en fonction du poids du patient s'accompagne d'une légère approximation, du fait de leur forme galénique (présentation en seringues prêtes à l'emploi). Les délais avant intervention ne sont pas identiques pour tous les patients, si l'injection, elle, est faite à heure fixe. La quantification de cette héparinisation préopératoire par le dosage de l'activité anti-Xa n'ayant pas été faite, la comparaison des patients est difficile.

De plus, le Cell-Saver emploie une quantité minimale d'héparine non fractionnée dans le liquide de lavage. L'influence de ces quantités minimales d'héparine sur les résultats postopératoires nous a semblé négligeable, mais n'a pas été quantifié.

L'hypothermie postopératoire est aussi en mesure de modifier les résultats observés. Sa constatation dans le groupe A suggère une déperdition thermique majorée par moindre utilisation des techniques de réchauffement peropératoires, et peut expliquer l'allongement significatif du temps de saignement dans ce groupe en

postopératoire. Une hypothèse est une diminution de la réactivité plaquettaire liée à l'hypothermie, celle-ci occasionnant une dysfonction plaquettaire réversible <sup>37,137</sup>.

Les différences du pH et de la calcémie préopératoires observées dans le groupe A, restent dans les limites de la normale, mais n'ont pas d'explication apparente, la modification du pH étant probablement responsable de la différence de calcémie ionisée observée entre les groupes.

On observe en postopératoire la constitution d'une acidose respiratoire décompensée (hypercapnie, réserve alcaline normale, pH bas), sans doute dûe à une hypoventilation alvéolaire contemporaine du réveil du patient.

Il n'existe aucune différence significative pour les doses de médicaments anesthésiques et d'Ephédrine, la natrémie et la kaliémie entre les groupes.

VANDERVEEN et coll <sup>137</sup>, décrivent l'effet de l'anesthésie sur les processus de l'hémostase, appréciés par des tests de coagulation plasmatique et de résistance capillaire. Les modifications observées sont une fragilité capillaire transitoire, attribuée à la vasodilatation per-anesthésique, et surtout un allongement du temps de saignement chez les patients en hypothermie, sans retentissement clinique. En revanche, plusieurs études récentes évaluant la coagulation périopératoire par le TEG <sup>76,129</sup>, objectivent une hypocoagulabilité après induction anesthésique, probablement par diminution du stress et de la stimulation cathécholaminergique préopératoires, ce qui n'est pas relevé ici.

Depuis l'apparition des hydroxyéthylamidons (HEA) en utilisation clinique, de nombreuses études ont montré leur intérêt pour la compensation volémique dans de nombreuses circonstances <sup>7,65,92-94</sup>. L'efficacité des HEA de haut poids moléculaire, comparable aux meilleurs solutés de remplissage disponibles actuellement et leur innocuité en font des produits de choix. Il semble toutefois que leur utilisation s'accompagne d'une diminution du relargage par la cellule endothéliale du facteur von Willebrand, élément-clé dans l'agrégation plaquettaire <sup>20</sup>. Ceci s'accompagne

d'anomalies des tests classiques de la coagulation <sup>1.61-63,72,103,122,124</sup>, voire d'hémorragies patentes <sup>12,18,25,63,68,103,126</sup>.

Les nouveaux hydroxyéthylamidons, dits de bas poids moléculaire, semblent avoir beaucoup moins de retentissement sur la coagulation, bien qu'une diminution des facteurs du complexe VIII soit parfois montrée <sup>48,122</sup>, pour une efficacité volémique équivalente <sup>5,14,54</sup>. Aucun accident hémorragique n'est actuellement relevé dans la littérature. Les volumes utilisés ici sont comparables à ceux modifiant ces facteurs, l'absence de dosage des facteurs du complexe-VIII dans ce travail empêchant une comparaison précise avec les autres études sur le sujet.

Un test de coagulation ancien, abandonné du fait de sa complexité d'utilisation, a depuis bénéficié de l'informatisation <sup>58</sup>. Il est désormais possible d'évaluer au lit du patient la coagulation par un test global, prenant en compte les différents processus de l'hémostase primaire et de la coagulation dans un délai de 20 à 30 minutes <sup>58,74,140</sup>. L'aspect en diapason du diagramme est interprété selon trois zones, renseignant chacune plus particulièrement sur un des mécanismes <sup>17,140</sup>. Cet examen s'est avéré bien adapté à la prise en charge rapide des troubles de la coagulation, dans plusieurs situations cliniques décrites ci-dessus.

Les informations fournies sont de plusieurs ordres:

- évaluation globale de la coagulation plus rapide que les tests classiques
- exploration précise de voies de la coagulation non explorables en routine (hypercoagulabilité <sup>17,21</sup>, facteur XIII <sup>113,129</sup>)

Le thromboélastogramme, utilisé dans l'évaluation des troubles de l'hémostase induits par l'hydroxyéthylamidon de haut poids moléculaire, montre des anomalies des paramètres de la formation du caillot et de sa résistance <sup>63,109</sup>. L'évaluation des amidons de bas poids moléculaire par ce procédé n'était en revanche pas encore décrite.

Le modèle choisi pour cette étude est l'hémodilution normovolémique au cours de la chirurgie de remplacement articulaire des membres inférieurs. C'est une chirurgie hémorragique habituellement sans troubles de l'hémostase autres qu'une hémodilution.

On utilise pour cette étude des solutés de remplissage réputés sans action sur l'hémostase, l'albumine à 5 % et le Plasmion, ce qui permettra de comparer les paramètres recueillis après utilisation de l'Elohès.

Les résultats présentés ici sont concordants avec ceux de la littérature, l'Elohès, sans effet délétère sur la coagulation pour certains auteurs, et l'albumine n'ayant entraîné aucune autre modification qu'une hémodilution. Ces solutés sont donc utilisables à ces doses en chirurgie hémorragique, sans risque objectif de majoration d'une hypocoagulabilité périopératoire.

En revanche, l'hypercoagulabilité postopératoire après compensation volémique par le Plasmion est plus surprenante. On note la stabilité du TCA observée dans ce groupe après expansion volémique, le TCA étant associé au r pour KANG et coll<sup>58</sup>.

L'hypercoagulabilité est sans doute à attribuer aux pertes sanguines peropératoires plus importantes, mais quelques propriétés de ce soluté relevées dans la littérature pourraient faire suspecter le Plasmion:

- augmentation de la viscosité<sup>30,55,134</sup>
- augmentation de l'agrégabilité plaquettaire in vitro<sup>119</sup>
- hypovolémie par moindre effet expandeur volémique<sup>22</sup>.

Ces éléments pourraient expliquer la constatation d'une hypercoagulabilité dans le groupe P de cette étude. Celle-ci reste fort probablement liée à une hypovolémie de constitution progressive, comme décrite dans l'étude de TUMAN et coll, le saignement peropératoire étant significativement majoré dans ce groupe. En effet, le Plasmion, malgré une large utilisation en France, n'a jamais été incriminé dans le développement de saignements périopératoires, et les opérateurs associés à un saignement important sont, par un effet du hasard, prédominant dans ce groupe. Les hypothèses sont:

- effet rhéologique du Plasmion impliquant une hyperviscosité sanguine et hypercoagulabilité

-hypovolémie par saignement peropératoire plus important et/ou moindre efficacité volémique, impliquant plus ou moins un mécanisme de stimulation adrénargique<sup>129</sup>.

Cette hypothèse est confortée par les propriétés de l'adrénaline, capable d'activer les processus de la coagulation et favoriser une thrombose vasculaire <sup>101</sup>:

- activation de la paroi vasculaire
- démargination plaquettaire
- accélération de l'agrégation plaquettaire
- augmentation de l'activité du facteur VIII.

Une participation adrénargique est également suspectée dans l'étude de TUMAN et coll, ne modifiant comme ici que les paramètres initiaux du TEG, suggérant une hypercoagulabilité plasmatique, sans participation plaquettaire. Une diminution des forces répulsives inter-corpusculaires et la formation de rouleaux peut tenter d'expliquer cette hypercoagulabilité plasmatique, par le rôle des hématies au cours de la coagulation <sup>100</sup>.

La réponse adrénargique de l'organisme n'ayant pas été explorée au cours de cette étude, aucune conclusion ne peut être tirée quant au mécanisme de cette hypercoagulabilité. Elle pose toutefois le problème de l'utilisation d'un soluté activant la coagulation en période périopératoire.

La poursuite de l'étude, de façon à augmenter les effectifs dans chaque groupe, devrait apporter une réponse plus précise pour l'évaluation de cette hypercoagulabilité périopératoire.

## VI - CONCLUSIONS

Parmi les solutés de remplissage dont le retentissement sur l'hémostase est recherché dans cette étude, l'Elohes, hydroxyéthylamidon de bas poids moléculaire et l'albumine ne modifient aucun des paramètres de l'hémostase, classique ou thromboélastographique, en dehors d'un effet attribué à la dilution plasmatique. Le Plasmion est associé à une hypercoagulabilité postopératoire précoce, dont l'étiologie est discutée.

La mise en évidence d'une hypercoagulabilité après utilisation de Plasmion remet en question son utilisation périopératoire, du fait du pronostic des complications thrombo-emboliques toujours possibles dans cette période.

L'hypovolémie, fort probablement à l'origine de cette hypercoagulabilité postopératoire, l'absence de complications significativement plus fréquentes dans le groupe Plasmion, et surtout l'énorme quantité de Plasmion utilisée en France sans complications décrites depuis sa mise sur le marché doivent pondérer ce résultat.

## VII - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - **Alexander B et coll**, Coagulation, hemostasis and plasma expanders: a quarter century enigma, *Fed Proc*, 34, 1975, 1429 - 40.
- 2 - **Amundsen MA et coll**, Hypercoagulability associated with malignant disease and with the postoperative state, *Ann Int Med*, 58, 4, 1963, 608 - 16.
- 3 - **Arnoux D et coll**, Intraoperative evolution of coagulation parameters and tPA/PAI balance in orthotopic liver transplantation, *Thromb Res*, 55, 1989, 319 - 28.
- 4 - **Bayly PJ et coll**, Reversal of post-reperfusion coagulopathy by protamine sulphate in orthotopic liver transplantation, *Br J Anaesth*, 73, 1994, 840 - 2.
- 5 - **Baron JF et coll**, Low molecular weight hydroxyethyl starches 6 % compared to albumin 4% during intentional hemodilution, *Intens Care Med*, 17, 1991, 141 - 8.
- 6 - **Baron JF**, Low molecular weight hydroxyethyl starches, in "*Plasma volume expansion*", Baron JF, Arnette Blackwell Ed, Paris 92, p 121 - 32.
- 7 - **Baron JF et coll**, Pharmacologie des hydroxyéthylamidons de bas poids moléculaire, *Ann Fr Anesth Réanim*, 11, 1992, 509 - 15.
- 8 - **Bauer KA et coll**, The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insights gained from studies using markers of hemostatic system activation, *Blood*, 70, 2, 1987, 343 - 50.
- 9 - **Beards SC et coll**, Comparison of the hemodynamic and oxygen transport responses to modified fluid gelatin and hetastarch in critically ill patients, *Crit Care Med*, 22, 4, 1994, 600 - 5
- 10 - **Besnard M et coll**, Efficacité et tolérance de l'Elohes au cours de l'hémodilution normovolémique peropératoire, *Ann Fr Anesth Réanim*, 11, 1992, 531 - 3.
- 11 - **Bierling P**, Hémostase, in "*Traité de Médecine*", Godeau P, 1987, Ed Méd.-Sci Flammarion, p 3437.
- 12 - **Boldt J et coll**, Influence of five different priming solutions on platelet function in patients undergoing cardiac surgery, *Anesth Analg*, 74, 1992, 219 - 25.

- 13 - **Boldt J et coll**, Influence of different intravascular volume therapies on platelet function in patients undergoing cardiopulmonary bypass, *Anesth Analg*, 76,1993, 1185 - 90.
- 14 - **Brinquier J et coll**, Expansion volémique avec l'albumine à 4 %, *Ann Fr Anesth Réanim*, 33, 1977, 231
- 15 - **Brozovic M et coll**, Physiological mechanisms in coagulation and fibrinolysis, *Br Med Bull*, 33, 1977, 231
- 16 - **Campbell C et coll**, Is thromboelastography useful for the evaluation of coagulopathies in high-risk parturients, *Anesthesiology*, 73, 3A, 1990, A992
- 17 - **Caprini JA et coll**, The identification of accelerated coagulability, *Thromb Res*, 9, 1976, 167 - 180
- 18 - **Chang JCJ et coll**, Disseminated intravascular coagulation due to intravenous administration of hetastarch, *Am J Med Sci*, 300,1990, 301 - 3.
- 19 - **Claes Y et coll**, Influence of hydroxyethyl starch on coagulation in patients during the perioperative period, *Anesth analg*, 75,1992, 24 - 30.
- 20 - **Collis RE et coll**, The effect of hydroxyethyl starch and other plasma volume substitutes on endothelial cell activation: an in vitro study, *Int Care Med*, 20, 1994, 37 - 41
- 21 - **Cohen E et coll**, Evaluation of three methods used to identify accelerated coagulability, *Thromb Res*, 10, 1977, 587 - 604
- 22 - **Conseiller C et coll**, Composition, propriétés physico-chimiques et pharmacocinétique des principaux produits utilisés dans le remplissage vasculaire, *Réan Soins Int Med Urg*, 5, 5, 1989, 309 - 14.
- 23 - **Coombs D et coll**, Detection of hypercoagulability by antithrombin III measurement in critical illness, *Crit Care Med*, 8, 4, 1980, 255
- 24 - **Cooper HP et coll**, Paradoxical changes in platelets and fibrinogen in chronically induced intravascular coagulation, *Mayo Clin Proc*, 40, 1971, 521 - 3.
- 25 - **Cully MD et coll**, Hydroxyethyl coagulopathy in a neurosurgical patient, *Anesthesiology*, 66, 1987, 706 - 7.

- 26 - **Dahl OE et coll**, Global tests on coagulation and fibrinolysis in systemic and pulmonary circulation accompanying hip arthroplasty with acrylic cement, *Thromb Res*, 50, 1988, 865 - 73.
- 27 - **Davies GC et coll**, Elevated plasma fibrinopeptide A and thromboxane B<sub>2</sub> levels during cardiopulmonary bypass, *Circulation*, 61, 4, 1980, 808 - 13.
- 28 - **Delilkan AE et coll**, Comparison of subjective estimates by surgeons and anaesthetists of operative blood loss, *Br Med J*, 2, 1972, 619 - 21.
- 29 - **Derrier M et coll**, Intérêt du TEG pour le monitoring de la coagulation chez les patients sous hémodilution continue, *Ann Fr Anesth Réanim*, 13, 1994, R341.
- 30 - **Dewachter P et coll**, Rhéologie des substituts plasmatiques, *Ann Fr Anesth Réanim*, 11, 1992, 516 - 25.
- 31 - **Donadoni R et coll**, Coagulation and fibrinolytic parameters in patients undergoing total hip replacement, *Acta Anesthesiol Scand*, 33, 1989, 588 - 92.
- 32 - **Donaldson MC et coll**, Screening for hypercoagulable states in vascular surgery, *J Vasc Surg*, 11, 1990, 825 - 31.
- 33 - **Dubreuil M et coll**, Comparative study of effects of five different plasma substitutes prescribed during intentional preoperative normovolemic acute hemodilution on the hemostatic and fibrinolytic parameters, *Anesthesiology*, 79, 1993, A94.
- 34 - **Dubreuil M et coll**, Comparative study of the rheological effects of five different plasma substitutes prescribed during intentional preoperative normovolemic acute hemodilution, *Anesthesiology*, 79, 1993, A123.
- 35 - **Essel JH et coll**, Comparison of thromboelastography to bleeding time and standard coagulation tests in patients after cardiopulmonary bypass, *J Cardioth Vasc Anesth*, 7, 4, 1993, 410 - 5;
- 36 - **Falk JL et coll**, Effects of hetastarch and albumine on coagulation in patients with septic shock, *J Clin Pharmacol*, 28, 1988, 412 - 5.
- 37 - **Ferrara A et coll**, hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion, *Am J Surg*, 160, 1990, 515 - 8.

- 38 - **Ferraro FJ et coll**, Cold-induced hypercoagulability in vitro: a trauma connection?, *Am Surg*, 58, 6, 1992, 355 - 7.
- 39 - **Gengenvin N et coll**, Surveillance de l'hémostase au cours de la transplantation hépatique : apport du thromboélastogramme, *Ann Fr Anesth Réanim*, 12, 1993, 544 - 51.
- 40 - **Gold MS et coll**, Comparison of hetastarch to albumin for perioperative bleeding in patients undergoing abdominal aortic aneurism surgery, *Ann Surg*, 211, 1990, 482 - 5.
- 41 - **Gouin F et coll**, L'évaluation des pertes sanguines peropératoires, *Anesth Analg Réan*, 35, 5, 1978, 869 - 76.
- 42 - **Gravlee GP et coll**, Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision, *Anesth Analg*, 71, 1990, 549 - 53.
- 43 - **Gravlee GP et coll**, Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 99, 1990, 518 - 27.
- 44 - **Gravlee GP et coll**, Variability of the activated coagulation time, *Anesth Analg*, 67, 1988, 469 - 72.
- 45 - **Guidet B et coll**, Efficacité et tolérance de l'Elohes dans les échanges plasmatiques, *Ann Fr Anesth Réanim*, 11, 1992, 534 - 9.
- 46 - **Ha HC et coll**, Estimation of blood loss in the operative room, *Can Anaesth Soc J*, 33, 1986, 685.
- 47 - **Haberer JP et coll**, Le saignement en chirurgie, in "*Journées Méditerranéennes d'Anesthésie-Réanimation*", Montpellier, ed Arnette, 1987, 9 - 20.
- 48 - **Halonen P et coll**, A study of haemostasis following the use of high doses of hydroxyethyl starch 120 and dextrans in major laparotomies, *Acta Anesthesiol Scand*, 31, 1987, 320 - 4.
- 49 - **Harker LA et coll**, The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function, *New Engl J Med*, 287, 1972, 155 - 9.
- 50 - **Harper PL et coll**, Protein C deficiency and portal thrombosis in liver transplantation in children, *Lancet*, 1988, 924 - 7.

- 51 - **Heijboer H et coll**, Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis, *New Engl J Med*, 323, 1990, 1512 - 6.
- 52 - **Howland WS et coll**, A comparison of intra-operative measurement of coagulation, *Anesth Analg*, 53, 1974, 657 - 63.
- 53 - **Howland WS et coll**, Hypercoagulability: thromboelastographic monitoring during extensive hepatic surgery, *Arch Surg*, 108, 1974, 605 - 8.
- 54 - **Iguchi K et coll**, Clinical investigation of a new plasma expander partially substituted HES, *Med Consul N Rem*, 8, 1971, 139 - 50.
- 55 - **Janvier G et coll**, Effets hémodynamiques, métaboliques, fibrinolytiques et rhéologiques comparés de 3 substituts du plasma: Hémodex, Plasmacair, Plasmion, *Ann Fr Anesth Réanim*, 10S, 1991, R137.
- 56 - **Kambayashi JI et coll**, Activation of coagulation and fibrinolysis during surgery, analysed by molecular markers, *Thromb Res*, 60, 1990, 157 - 67.
- 57 - **Kang YG et coll**, Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation, *Anesthesiology*, 66, 1987, 766 - 73.
- 58 - **Kang YG et coll**, Intra-operative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation, *Anesth Analg*, 64, 1985, 888 - 96.
- 59 - **Kang YG et coll**, Intra-operative coagulation changes in children undergoing liver transplantation, *Anesthesiology*, 71, 1989, 44 - 7.
- 60 - **Kang YG et coll**, Thromboelastographic monitoring of coagulation during cardiac surgery, *Anesthesiology*, 71, 3A, 1989, A8.
- 61 - **Kapiotis S et coll**, Effect of hydroxyethyl starch on the activity of blood coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers: comparison with albumin, *Crit Care Med*, 22, 1994, 606 - 12.
- 62 - **Korttila K et coll**, Effect of hydroxyethyl starch and dextrans on plasma volume and blood hemostasis and coagulation, *J Clin Pharmacol*, 24, 1984, 273 - 82.

- 63 - **Kuitunen A et coll**, Hydroxyethyl starch as a prime for cardiopulmonary bypass: effect of two different solutions on haemostasis, *Acta Anesthesiol Scand*, 37, 1993, 652 - 8.
- 64 - **Larcan A et coll**, La viscosité sanguine, *Nouv Presse Med*, 10, 1981, 1411 - 5.
- 65 - **Lazrove S et coll**, Hemodynamic, blood volume and oxygen transport responses to albumin and hydroxy-ethyl starch infusions in critically ill post-operative patients, *Crit Care Med*, 8, 1980, 302 -6
- 66 - **Lind SE et coll**, Prolonged bleeding time, *Am J Med*, 77, 1984, 305 - 12.
- 67 - **Lind SE et coll**, The bleeding time does not predict surgical bleeding, *Blood*, 77, 1991, 2547 - 52.
- 68 - **Lockwood DNJ et coll**, A severe coagulopathy following volume replacement with hydroxyethyl starch in a Jehovah's witness, *Anaesthesia*, 43, 1988, 391 - 3.
- 69 - **London MJ et coll**, A randomised clinical trial of 10 % pentastarch versus 5 % albumin for plasma volume expansion after cardiac operation, *J Thor cardiovasc surg*, 97, 1989, 785 - 97
- 70 - **London MJ**, Choice of a plasma substitute in cardiac surgery, in "*Plasma volume expansion*", Baron JF, Arnette Blackwell Ed, Paris 92, p 179 - 91.
- 71 - **London MJ**, Pharmacology of human albumin, in "*Plasma volume expansion*", Baron JF, Arnette Blackwell Ed, Paris 92, p 59 - 66.
- 72 - **MacIntyre E et coll**, The haemostatic effect of HES used as a volume expander, *Int Care Med*, 11, 1985, p 300 - 3.
- 73 - **Mallett SV et coll**, Role of thromboelastography in bleeding diatheses and regional anesthesia, *Lancet*, 338, 1991, 765 - 6.
- 74 - **Mallett SV et coll**, Thromboelastography, *Br J Anesth*, 69, 1992, 307 - 13.
- 75 - **Martin P et coll**, Systemic heparinisation during peripheral surgery: thromboelastographic, ACT and heparin titration monitoring, *J Cardioth Vasc Anesth*, 8, 1994, 150 - 2.
- 76 - **Martin P et coll**, Monitoring of coagulation status using thromboelastography during paediatric open heart surgery, *Int J Clin Monit Comput*, 8, 1991, 183 - 7.

- 77 - **McCarthy RJ et coll**, Effect of heparinase on viscoelastic coagulation measurements in the presence and absence of heparin, *Anesthesiology*, 79, 1993, A131.
- 78 - **McCarthy RJ et coll**, Heparinase enhanced whole blood thromboelastography during cardiopulmonary bypass is predictive of coagulation status after protamine reversal of heparin, *Anesthesiology*, 79, 1993, A130.
- 79 - **Meade TW et coll**, Haemostatic function and ischemic heart disease, *Lancet*, 1986, 533 - 7.
- 80 - **Miller GJ et coll**, Haemostatic changes that constitute the hypercoagulable state, *Lancet*, 1991, 1079.
- 81 - **Miller RD et coll**, Coagulation defects associated with massive blood transfusion, *Ann Surg*, 174, 1971, 794.
- 82 - **Miller RD et coll**, Complications of massive blood transfusion, *Anesthesiology*, 39, 1971, 82.
- 83 - **Mishler JM et coll**, Hemodilution with hydroxyethylstarch during cardiopulmonary bypass, review of a multi-institutional study, *AmSEC*, 3, 1975, 140 - 9.
- 84 - **Moggio RA et coll**, Hemodynamic comparison of albumin and hydroxyethyl starch in postoperative cardiac surgery patients, *Crit Care Med*, 11, 12, 1983, 943 - 5
- 85 - **Munoz E et coll**, Effect of hydroxyethyl starch versus albumin on hemodynamic and respiratory function in patient with shock, *Crit Care Med*, 8, 4, 1980, 255
- 86 - **Murphy WG et coll**, The haemostatic response to surgery and trauma, *Br J Anesth*, 70, 1993, 205 - 13.
- 87 - **Nachman RL et coll**, Hypercoagulable states, *Ann Intern Med*, 119, 1993, 819 - 27.
- 88 - **O'Kelly SW et coll**, Bleeding time : is it a useful clinical tool ?, *Br J Anesth*, 68, 1992, 313 - 5.
- 89 - **Orlikowski CEP et coll**, Thromboelastography in pregnant patient on low-doses aspirin, *Lancet*, 338, 1991, 1276 - 7.

- 90 - **Orlikowski CEP et coll**, Effect of delay and storage on whole-blood clotting analysis as determined by thromboelastography, *J Clin Monit*, 9, 1993, 5 - 8.
- 91 - **Puri VK et coll**, Do colloids cause coagulopathy in critically ill patients, *Crit Care Med*, 10, 1982, 229
- 92 - **Puri VK et coll**, Comparative study of hydroxyethyl starch and albumin in hypovolemia, *Crit Care Med*, 10, 1982, 230
- 93 - **Rackow EC et coll**, Comparison of albumin, hetastarch, and saline solutions for fluid resuscitation of patients with shock, *Crit Care Med*, 10, 1982, 230
- 94 - **Rackow EC et coll**, Fluid resuscitation in circulatory shock, *Crit Care Med*, 11, 1983, 839 -50
- 95 - **Rackow EC et coll**, Effect of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion, *Crit Care Med*, 17, 1989, 394 - 8
- 96 - **Reich DL et coll**, Monitoring hemostasis in the perioperative period, anticoagulation control, *J Cardioth Vasc An*, 5, 1991, 4 - 7.
- 97 - **Rickles FR et coll**, Activation of blood coagulation in cancer, *Blood*, 62, 1983, 14 - 31.
- 98 - **Rosberg B et coll**, Anesthetic techniques and surgical blood loss in total hip arthroplasty, *Acta Anaesth Scand*, 26, 1982, 189 - 93.
- 99 - **Rosencher N et coll**, Comparaison des effets de l'Elohes et de l'albumine sur l'hémostase en chirurgie orthopédique, *Ann Fr Anesth Réanim*, 11, 1992, 526 - 30.
- 100 - **Rosencher N et coll**, Corrélation entre hématocrite préopératoire et saignement peropératoire, *Ann Fr Anesth Réanim*, 13, 1994, R320.
- 101 - **Rowell HC et coll**, Adrenaline and experimental thrombosis, *Brit J Haemat*, 12, 1966, 66 - 73.
- 102 - **Samama CM et coll**, Coagulation et sepsis en réanimation, intérêt du TEG, *Ann Fr Anesth Réanim*, 13, 1994, R342.
- 103 - **Sanfelippo MJ et coll**, Development of a von-Willebrand-like syndrom after prolonged use of hydroxyethyl starch, *Am J Clin Pathol*, 88, 1987, 653 - 5.

- 104 - **Schafer AI et coll**, Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice, *Lancet*, 344, 1994, 1739 - 42.
- 105 - **Schafer AI**, The hypercoagulable states, *Ann Intern Med*, 102, 1985, 814 - 28.
- 106 - **Scott HD et coll**, Thromboelastography of blood from subjects with chronic renal failure, *Thromb Res*, 45, 1987, 817 - 25.
- 107 - **Shomaker WC et coll**, Comparison of the relative effectiveness of whole blood transfusions and various type of fluid therapy in resuscitation, *Crit Care Med*, 4, 1976, 71 -9
- 108 - **Simpson P et coll**, Perioperative blood loss and its reduction: the role of the anaesthetist, *Br J Anaesth*, 69, 1992, 498 - 507.
- 109 - **Siegel M et coll**, Changes in clot formation induced by hydroxyethyl starch and dextran 40, *Anesthesiology*, 89, 1988, A13.
- 110 - **Silver D et coll**, Hypercoagulable states, *J Vasc Surg*, 11, 1990, 846 - 7.
- 111 - **Sorensen JV et coll**, F<sub>1-2</sub> and FpA in urine from patients with multiple trauma and healthy individuals, *Thromb Res*, 67, 1992, 429 - 34.
- 112 - **Spiess BD et coll**, Thromboelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathy, *J Clin Monit*, 3, 1987, 25 - 30.
- 113 - **Spiess BD et coll**, Thromboelastography: a coagulation monitoring technique applied to cardiopulmonary bypass, in Ellison N, "Effective hemostasis in cardiac surgery", Philadelphia: WB Saunders, 1988, 163 - 81.
- 114 - **Spiess BD et coll**, Thromboelastography used for detection of perioperative fibrinolysis, *J Cardioth Vasc Anesth*, 2, 1988, 666 - 72.
- 115 - **Spiess BD et coll**, Diffuse intravascular coagulation and primary fibrinolysis differentiated by thromboelastography, *Anesthesiology*, 69, 3A, 1988, A258.
- 116 - **Spiess BD et coll**, Thromboelastographic diagnosis of coagulopathy in patient undergoing cardiopulmonary bypass, *Anesth Analg*, 68, 1989, S273.
- 117 - **Stahl RJ et coll**, A hypercoagulation state follows orthotopic liver transplantation, *Hepatology*, 12, 1990, 553 - 8.

- 118 - **Steib A et coll**, Predictive factors of hyperfibrinolytic activity during liver transplantation in cirrhotic patients, *Br J Anaesth*, 73, 1994, 645 - 9.
- 119 - **Stibbe J et coll**, Effect of the gelatin plasma substitute haemaccel, plasmagel and plasmion on collagen ADP and adrenaline induced aggregation of human platelets in vitro, *Haemostasis*, 10, 1981, 276 - 88.
- 120 - **Strauss RG et coll**, Effect of hydroxyethyl starch on fibrinogen, fibrin clot formation and fibrinolysis, *Transfusion*, 25, 1985, 230 - 4.
- 121 - **Strauss RG et coll**, Hydroxyethyl starch accentuates von Willebrand's disease, *Transfusion*, 25, 1985, 235 - 7.
- 122 - **Strauss RG et coll**, Pentastarch may cause fewer effects on coagulation than hetastarch, *Transfusion*, 28, 1988, 257 - 60.
- 123 - **Stump D et coll**, Effect of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII, *Transfusion*, 25, 1985, 349 - 54.
- 124 - **Stump D et coll**, Effect of hydroxyethyl starch on blood coagulation of normal male, *Thromb Haemost*, 50, 1983, 246.
- 125 - **Summaria L et coll**, In vitro comparison of fibrinolytic activity of plasminogen activators using a thromboelastographic method, *Thromb Haemost*, 56, 1986, 71 - 9.
- 126 - **Symington BE et coll**, Hetastarch and bleeding complication, *Ann Int Med*, 105, 1986, 627 - 8.
- 127 - **Tuman KJ et coll**, Comparison of thromboelastography and platelet aggregometry, *Anesthesiology*, 75, 1991, A433.
- 128 - **Tuman KJ et coll**, Comparison of viscoelastic measures of coagulation after cardiopulmonary bypass, *Anesth Analg*, 69, 1989, 69 - 75.
- 129 - **Tuman KJ et coll**, Effects of progressive blood loss on coagulation measured by thromboelastography, *Anesth Analg*, 66, 1987, 856 - 63.
- 130 - **Tuman KJ et coll**, Evaluation of coagulation during cardiopulmonary bypass with a heparinase modified thromboelastographic assay, *J Cardioth Vasc Anesth*, 8, 1994, 144 - 9.

- 131 - **Turnage WS et coll**, Differences between the activated and native thromboelastogram in cardiovascular surgery patients, *Anesthesiology*, 79, 1993, A132.
- 132 - **Turnage WS et coll**, The effect of aspirin on the bleeding time vs the native and activated TEG, *Anesthesiology*, 79, 1993, A128.
- 133 - **Valeri CR et coll**, Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction, *Ann Surg*, 205, 1987, 175 - 81.
- 134 - **Van Der Linden P et coll**, Pharmacology of gelatins, in "*Plasma volume expansion*", Baron JF, Arnette Blackwell Ed, Paris 92, p 67 - 74.
- 135 - **Van Oeveren W et coll**, Aprotinine protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass, *J Th Cardiovasc Surg*, 99, 1990, 788 - 97.
- 136 - **Vanderveen JL et coll**, Effect of anesthesia on hemostatic mechanisms in man, *Anesthesiology*, 23, 1, 1962, 92 - 100.
- 137 - **Vassilief N et coll**, Effets comparés sur l'hémostase et la coagulation de l'albumine et d'un amidon de bas poids moléculaire utilisés en chirurgie prothétique de hanche, *Ann Fr Anesth Réanim*, 10S, 1991, R139.
- 138 - **Wang JS et coll**, Thromboelastogram fails to predict postoperative hemorrhage in cardiac patients, *Ann Thor Surg*, 53, 1992, 435 - 9.
- 139 - **Whitten CW et coll**, Thromboelastographic fibrinolysis does not correlate with levels of D-dimer after cardiopulmonary bypass, *Anesthesiology*, 75, 1991, A432.
- 140 - **Zuckerman L et coll**, Comparison of thromboelastography with common coagulation tests, *Thromb Haemost*, 46, 1981, 752 - 6.

**VIII - BIBLIOGRAPHIE**

**Campbell's operative orthopaedics**, 5th ed, Ed Creenshaw.

**Conférence de consensus en réanimation et en médecine d'urgence**, Choix des produits de remplissage vasculaire pour le traitement des hypovolémies chez l'adulte, *Réan Soins Int Med Urg*, 5, 5, 1989.

**L'hémostase, guide de pratique quotidienne**, Ankri A, ed Sanofi-Winthrop, 1994.

**Overview of Thromboelastograph coagulation analyser**, Haemoscope corporation

**Physiologie et exploration de l'hémostase**, M. Samama, Doin éditeur, Paris, 1990.

**Plasma volume expansion**, Baron JF, Arnette Blackwell Ed, Paris 92

**Traité de Médecine**, P. Godeau, 1987, Ed Méd.-Sci Flammarion

**Thèse**: Intérêt de la thromboélastographie dans la détection des anomalies de l'hémostase primaire induites par la ticlopidine, Abderrazak M, 1994.

I - Introduction.....	10
II - Voies de l'hémostase.....	12
1 - L'hémostase primaire.....	12
1.1 - Temps vasculaire.....	12
1.1.1 - Structure des vaisseaux et hémostase.....	13
1.1.1.1 - La paroi vasculaire.....	13
1.1.1.2 - Le sous-endothélium.....	14
1.1.1.3 - L'endothélium.....	14
1.1.1.3.1 - Propriétés antithrombogènes.....	15
1.1.1.3.1.1 - La prostacycline.....	16
1.1.1.3.1.2 - L'EDRF.....	17
1.1.1.3.2 - Propriétés thrombogènes.....	17
1.2 - Temps plaquettaire.....	19
1.2.1 - Le facteur von Willebrand.....	19
1.2.1.1 - Propriétés.....	19
1.2.1.2 - Synthèse.....	20
1.2.2 - Les plaquettes.....	22
1.2.2.1 - L'adhésion.....	22
1.2.2.2 - La transformation.....	23
1.2.2.3 - La sécrétion.....	23
1.2.2.4 - L'agrégation.....	24
1.2.2.5 - Actions sur la coagulation.....	24
2 - La coagulation.....	27
2.1 - Différents facteurs.....	27
2.2 - Prothrombinoformation.....	30
2.2.1 - Voie extrinsèque.....	31
2.2.2 - Voie intrinsèque.....	31
2.3 - Thrombinoformation.....	32
2.4 - Fibrinoformation.....	32
2.5 - Régulation de la coagulation.....	33
2.5.1 - Inhibiteurs de la coagulation.....	33
2.5.1.1 - Antithrombine III.....	33
2.5.1.2 - Le couple protéine C-protéineS.....	33
2.5.1.3 - Le deuxième cofacteur de l'héparine.....	34
2.5.1.4 - Autres inhibiteurs.....	34
2.5.2 - Système fibrinolytique.....	34
3 - Exploration de l'hémostase.....	38
3.1 - Exploration de l'hémostase primaire.....	38

3.1.1 - La numération plaquettaire .....	38
3.1.2 - Le temps de saignement.....	39
3.2 - Exploration de la coagulation.....	41
3.2.1 - Voie extrinsèque.....	41
3.2.2 - Voie intrinsèque .....	42
3.2.3 - Le fibrinogène .....	43
3.3 - Thromboélastogramme .....	45
3.3.1 - Historique.....	45
3.3.2 - Technique.....	45
3.3.3 - Interprétation .....	47
3.3.3.1 - Paramètres mesurés.....	47
3.3.3.2 - Autres paramètres .....	49
3.3.4 - Intérêt .....	50
3.3.4.1 - Coagulation et chirurgie.....	51
3.3.4.1.1 - En chirurgie hémorragique .....	54
3.3.4.1.1.1 - En chirurgie cardiaque.....	54
3.3.4.1.1.2 - En chirurgie hépatique.....	57
3.3.5 - Limites et inconvénients .....	60
3.3.5.1 - Limites.....	60
3.3.5.2 - Inconvénients.....	61
4 - Notion d'hypercoagulabilité .....	62
4.1 - Primitives.....	62
4.2 - Secondaires .....	64
4.3 - Exploration de l'hypercoagulabilité.....	65
III - Solutés de remplissage.....	68
1 - Cristalloïdes.....	69
2 - Dextrans.....	70
3 - Amidons .....	70
3.1 - Hydroxyéthylamidon de haut poids moléculaire.....	72
3.2 - Hydroxyéthylamidon de bas poids moléculaire.....	74
3.2.1 - Lomol .....	74
3.2.2 - Elohes.....	75
4 - Albumine .....	76
5 - Gélatines fluides modifiées.....	77
IV - Etude.....	79
1 - Patients et méthodes.....	79
1.1 - Patients.....	79
1.2 - Protocole.....	80

1.2.1 - Prémédication.....	80
1.2.2 - Induction .....	80
1.2.3 - Entretien .....	81
1.2.4 - Monitoring .....	81
1.2.5 - Cell-saver .....	82
1.2.6 - Période postopératoire.....	82
1.3 - Evaluation des pertes sanguines .....	83
1.4 - Compensation des pertes.....	83
1.5 - Tests d'hémostase.....	84
1.5.1 - Thromboélastogramme.....	85
1.5.2 - Temps de saignement .....	86
1.5.3 - Autres tests .....	86
1.6 - Etude statistique .....	87
1.7 - Faisabilité et éthique.....	87
2 - Résultats .....	88
2.1 - Données démographiques .....	88
2.1.1 - Age, poids, taille, sexe .....	88
2.1.2 - Antécédents.....	88
2.1.3 - Type d'intervention .....	88
2.1.4 - Durée d'intervention.....	89
2.1.5 - Opérateurs.....	89
2.1.6 - Complications postopératoires.....	91
2.2 - Données périopératoires.....	91
2.2.1 - Pertes sanguines périopératoires.....	91
2.2.2 - Compensation volémique.....	94
2.2.3 - Compensation érythrocytaire .....	95
2.2.3.1 - Autotransfusion différée.....	95
2.2.3.2 - Autotransfusion peropératoire .....	95
2.2.4 - Hématocrite .....	96
2.2.5 - Température.....	97
2.2.6 - Ephédrine.....	98
2.2.7 - Drogues anesthésiques .....	98
2.3 - Variations de l'hémostase .....	100
2.3.1 - Thromboélastogramme.....	100
2.3.1.1 - Le r .....	100
2.3.1.2 - Le k.....	101
2.3.1.3 - Le r+k .....	102
2.3.1.4 - Le $\alpha$ .....	103

2.3.1.5 - Le MA .....	104
2.3.1.6 - L'index .....	105
2.3.2 - Tests classiques .....	107
2.3.2.1 - Numération plaquettaire.....	107
2.3.2.2 - Le temps de saignement.....	108
2.3.2.3 - Le TCA.....	109
2.3.2.4 - Le TP.....	110
2.3.2.5 - Le Fibrinogène.....	111
2.4 - Autres variables.....	113
2.4.1 - Le sodium .....	113
2.4.2 - Le potassium.....	113
2.4.3 - Le calcium ionisé.....	113
2.4.4 - Le pH.....	114
V - Discussion .....	117
VI - Conclusions.....	125
VII - Références bibliographiques .....	126
VIII - Bibliographie .....	137



## 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 À IMPRIMER N° 24

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## **EFFET DE TROIS SOLUTES DE REMPLISSAGE SUR LE THROMBOELASTOGRAMME EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE.**

Les effet des hydroxyéthylamidons de bas poids moléculaire (HEA BPM) sur l'hémostase restent controversés. Les variations de l'hémostase liées au remplissage par trois solutés, l'albumine à 5 %, l'Elohès, et le Plasmion, sont étudiées par les tests classiques et le thromboélastogramme.

Après accord du comité d'éthique et consentement signé, 30 patients opérés d'un remplacement prothétique de hanche ou de genou sont inclus dans cette étude randomisée. L'induction est réalisée par thiopental, fentanyl et vécuronium, l'entretien par l'isoflurane et fentanyl. On apprécie les pertes sanguines per-opératoires par la pesée des compresses et le volume d'aspiration chirurgicale. La compensation se fait volume pour volume pour l'albumine et l'Elohès, 1,5 fois le volume pour le Plasmion, en fonction des pertes sanguines et des paramètres hémodynamiques (fréquence cardiaque, pression artérielle). On effectue un thromboélastogramme, un temps de saignement, une numération sanguine et plaquettaire, un TP, un TCA, et un dosage du fibrinogène, avant (T0) et après chirurgie (T1). On compare les moyennes en fonction du temps dans chaque groupe et en fonction du groupe par le test t ou par le test de Mann-Whitney ( $p \leq 0,05$ ), selon l'homogénéité des variances (test de Bartlett). Les résultats sont exprimés en moyennes et écart-type.

Les pertes péri-opératoires sont plus importantes dans le groupe P. Les paramètres avant intervention ne sont pas différents dans les trois groupes. Après intervention, le r, le k et le rk sont significativement raccourcis, l'index est significativement augmenté dans le groupe P. Les autres tests de la coagulation ne sont pas significativement modifiés dans les trois groupes.

Ces résultats confirment l'innocuité de l'albumine et des HEA BPM à faibles doses sur l'hémostase. L'hypercoagulabilité post-opératoire dans le groupe P, probablement due à des pertes sanguines plus importantes, peut également être en rapport avec les propriétés rhéologiques du Plasmion, ce qui n'est actuellement pas rapporté dans la littérature malgré son utilisation importante.

**MOTS-CLES:** SOLUTES DE REMPLISSAGE, ELOHES, PLASMION, ALBUMINE, THROMBOELASTOGRAMME, HEMOSTASE, HYPERCOAGULABILITE, CHIRURGIE.

