

ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'INCOMPÉTENCE HÉMOSTATIQUE EN CHIRURGIE CARDIAQUE DE L'ADULTE SOUS CEC

EN COLLABORATION AVEC PR A. OUATTARA -CHEF DE SERVICE D'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION II
ET DR C. MOUTON - PH LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE.
HÔPITAL HAUT-LÉVÊQUE, CHU DE BORDEAUX.



ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'INCOMPÉTENCE HÉMOSTATIQUE EN CHIRURGIE CARDIAQUE DE L'ADULTE SOUS CEC

I. PRÉAMBULE	P. 2
II. ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE PÉRI-OPÉATOIRE	P. 5
#01 / Liées au statut hémostatique du patient	p. 5
#02 / Liées à la procédure	p. 5
A/ CIRCUIT EXTRACORPOREL	P. 5
1. Activation de la phase contact	p. 5
2. Activation de la voie tissulaire	p. 6
3. Activation de la fibrinolyse	p. 8
4. Réponse inflammatoire	p. 9
B/ HÉMODILUTION	P. 12
C/ HÉPARINE	P. 13
D/ PROTAMINE	P. 14
#03 / Cas particuliers	p.14
A/ HYPOTHERMIE	P. 14
B/ ACIDOSE	P. 14
C/ SYSTÈME D'AUTO-TRANSFUSION INFORMATISÉ AVEC LAVAGE ET CONCENTRATION	P. 15
D/ CHIRURGIE AORTIQUE	P. 15
III. APPROCHE MULTI-FACTORIELLE DU RISQUE D'INCOMPÉTENCE HÉMOSTATIQUE	P. 17
#01 / Dilution	p. 17
#02 / Pertes sanguines et consommation	p. 17
#03 / Qualité du caillot	p. 17
#04 / Plaquettes	p. 18
#05 / Insuffisance de neutralisation	p. 18
#06 / Aspect temporel	p. 19
IV. MONITORAGE BIOLOGIQUE PÉRI-OPÉATOIRE	P. 20
#01 / Surveillance de l'anticoagulation pendant la CEC	p. 20
#02 / Vérification de la neutralisation de l'héparine par la protamine en post opératoire	p. 20
#03 / Contrôle de l'Hémostase post opératoire au laboratoire	p. 21
#04 / Mesures visco-élastométriques par Thromboelastometrie rotative (ROTEM) ou thromboelastographie (TEG)	p. 21
V. CONCLUSION	P. 22
VI. RÉFÉRENCES	P. 23

I. PRÉAMBULE

L'une des principales préoccupations des équipes médico-chirurgicales prenant en charge des patients de chirurgie cardiaque est d'assurer une compétence hémostatique périopératoire de qualité. Toute la difficulté réside dans le fait qu'alternativement une anticoagulation efficace, une compétence hémostatique puis une nouvelle anticoagulation s'imposent pour assurer respectivement la circulation extracorporelle (CEC), la chirurgie, la fermeture sternale et l'anticoagulation postopératoire. Si les progrès de la technologie biomédicale ont permis de rendre les éléments constitutifs des circuits biocompatibles, le recours à la chirurgie chez des patients volontiers plus âgés, porteurs de comorbidités^[1,2] et recevant secondairement des thérapeutiques anti-thrombotiques efficaces explique un risque persistant d'incompétence hémostatique périopératoire que l'on se doit d'appréhender par une prise en charge optimale. Les stratégies s'articulent autour de la gestion périopératoire, de la médication anti-thrombotique, du recours à un traitement antifibrinolytique, de la normothermie péri-opératoire, d'une bonne gestion des aspirations ou encore d'une limitation de l'hémodilution^[3].

Le défaut de compétence hémostatique se traduit par un saignement du site opératoire visible dès la période peropératoire et/ou collecté à l'aide d'un système de drainage, considéré, selon les experts, comme anormalement élevé si le débit moyen excède 600 ml sur les douze premières heures postopératoires. Même acceptables, ces pertes sanguines peuvent être à l'origine d'une anémie qui sera corrigée par une transfusion de concentrés de globules rouges (CGR)^[4]. Ainsi, en chirurgie cardiaque, le recours à la transfusion homologue de CGR est fréquent avec toutefois une large variabilité entre les centres pour le même type de chirurgie^[5]. Justifié au premier abord pour optimiser le transport en oxygène, l'acte transfusionnel est fortement suspecté d'être associé à un risque accru de morbi-mortalité^[6, 7, 8]. Une immunomodulation semble expliquer en partie la morbidité et le risque d'infection^[8]. Dans certains cas, l'incompétence hémostatique peut être accentuée et à l'origine d'un saignement plus important du site opératoire. La transfusion qui en découle est ainsi de plus grand volume et comporte habituellement des produits hémostatiques type plasma frais congelé, concentrés de plaquettes et/ou facteurs de coagulation. Une reprise hémostatique survenant chez 2 à 6 % des chirurgies cardiaques peut permettre d'identifier une origine chirurgicale au saignement^[9,10, 11]. Le seuil transfusionnel que le clinicien va tolérer et le délai de ré-intervention conditionnent respectivement le volume de transfusion de CGR et le volume de saignement recueilli. Ainsi, pris isolément, ces deux paramètres peuvent difficilement définir de façon universelle l'incompétence hémostatique périopératoire en chirurgie cardiaque ou alors à des seuils très élevés.

Une définition et une quantification du saignement ont fait l'objet d'une réflexion d'experts internationaux^[4].

UDPB* : définition universelle du saignement périopératoire^[4]	
Saignement faible	Saignement modéré
<ul style="list-style-type: none"> > Volume du drainage thoracique sur les douze premières heures : 601 à 800 ml > Recours à la transfusion sanguine : <ul style="list-style-type: none"> • 1 CGR, • 0 Plasmas frais congelés • sans plaquettes 	<ul style="list-style-type: none"> > Volume du drainage thoracique sur les douze premières heures : 801 à 1000 ml > Recours à la transfusion sanguine : <ul style="list-style-type: none"> • 2 à 4 CGR, • 2 à 4 Plasmas frais congelés • avec plaquettes
Saignement sévère	Saignement massif
<ul style="list-style-type: none"> > Fermeture sternale retardée au bloc > Volume du drainage thoracique sur les douze premières heures : 1001 à 2000 ml > Recours à la transfusion sanguine : <ul style="list-style-type: none"> • 5 à 10 CGR, • 5 à 10 Plasmas frais congelés > Reprise chirurgicale hémostatique. 	<ul style="list-style-type: none"> > Volume du drainage thoracique sur les douze premières heures > 2000 ml > Recours à la transfusion sanguine : <ul style="list-style-type: none"> • > 10 CGR, • > 10 Plasmas frais congelés > Recours à d'autres thérapeutiques[‡]

Une évaluation de cette définition au sein d'une cohorte de patients adultes de chirurgie cardiaque estime une incidence de l'ordre de 8,2% de saignements sévères et 1,6% de saignements massifs^[4]. De façon intéressante, les facteurs prédictifs de saignement massif dans cette cohorte étaient l'EuroSCORE**, la longue durée de la CEC# et l'hématocrite préopératoire. Ceci met en exergue le caractère multifactoriel du risque d'incompétence hémostatique avec des facteurs liés au patient mais aussi à l'acte chirurgical. Ces mêmes auteurs retrouvaient une relation statistique entre le haut risque de saignement et la mortalité^[4].

Ainsi, la chirurgie cardiaque avec CEC reste encore pourvoyeuse d'importants troubles de l'hémostase, en particulier d'une activation de l'hémostase et d'une réponse inflammatoire connues sous le terme général de « Blood Activation »^[14]. Cette activation a pour corollaire clinique un recours fréquent aux produits sanguins labiles et médicaments dérivés du sang, en relation avec une incompétence hémostatique et un risque de défaillance multi-viscérale dans la période post-opératoire. Ce document se propose d'exposer les principaux mécanismes de l'incompétence hémostatique péri-opératoire.

* Universal definition for perioperative bleeding

** European System for Cardiac Operative Risk Evaluation^[12]

Une CEC > 2 heures est considérée comme longue par la majorité des cliniciens^[13]

‡ Se référer à l'article 4

> CEC, ANTICOAGULATION ET HÉMOSTASE : UN ÉQUILIBRE À MAÎTRISER

Dans le corps humain, le sang circule en contact permanent avec les cellules endothéliales qui tapissent l'intérieur des vaisseaux et possèdent des propriétés anti-thrombotiques^[15]. En CEC, le sang circule en partie et temporairement au contact de surfaces synthétiques non physiologiques : le circuit, la pompe et l'oxygénateur. Le contact de surface, l'interface air/sang dans le réservoir de cardiectomie, le dommage tissulaire induit par l'acte chirurgical (sternotomie, dissection, sutures) et la réinjection du sang épanché dans la cavité péricardique vont générer des phénomènes d'activation de l'hémostase. Ces phénomènes d'activation favorisent l'expression d'un potentiel prothrombotique capable de générer de la thrombine et de déclencher une réaction inflammatoire^[14,16]. Certaines phases de la CEC sont particulièrement sensibles, notamment au démarrage de celle-ci avec « l'effet circuit » puis la phase de reperfusion. Pour cette raison, il est indispensable de prévenir l'activation de phénomènes pro-thrombotiques par une anticoagulation systémique basée sur de l'héparine non fractionnée (HNF) à forte dose qui a pour but de bloquer le facteur Xa et la thrombine (facteur IIa) générés au cours de la CEC. En fin d'intervention, les effets anticoagulants de l'héparine sont reversés par une dose appropriée de sulfate de protamine^[17]. D'autre part la nécessité d'une hémodilution (liquide d'amorçage de la CEC + remplissage vasculaire), dont l'avantage est de réduire les interactions entre les cellules et les protéines activées de la coagulation pour limiter les activations cellulaires et améliorer la rhéologie, peut entraîner une coagulopathie de dilution^[17]. Au-delà de l'hémodilution relativement aspécifique, certains solutés de remplissage vasculaires peuvent altérer l'hémostase primaire^[3]. La gestion de l'hémostase en périopératoire de chirurgie cardiaque consistera à maîtriser l'équilibre entre une volonté de rendre « non coagulable » un patient pendant la phase de CEC tout en lui permettant de retrouver toutes ses capacités hémostatiques en fin d'intervention^[15].

II. ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE PÉRI-OPÉRATOIRE

#01 / Liées au statut hémostatique du patient

La non interruption d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire avant une chirurgie cardiaque expose le patient à une augmentation du risque hémorragique, de reprise chirurgicale et d'exposition transfusionnelle^[18]. Il est recommandé d'arrêter les antiagrégants plaquettaires au moins 48 heures avant l'intervention, et jusqu'à 5 à 7 jours avant la chirurgie pour certains d'entre eux*^[19]. L'aspirine à faible dose (75 mg) doit être poursuivie en préopératoire d'une chirurgie coronaire. A cette dose, le risque de saignement postopératoire est minime, il n'y a pas d'augmentation des besoins transfusionnels et la mortalité est diminuée^[19, 20]. Tous les anticoagulants oraux doivent être arrêtés avant la chirurgie avec un délai variable selon la demi-vie des molécules et de la fonction rénale du patient^[21]. Un relai par héparine est effectué si le risque thrombotique est majeur^[22]. Toute situation d'urgence où l'anticipation de l'arrêt de ces thérapeutiques n'est pas possible expose le patient à un risque hémorragique. Les procédures nécessitant des interventions de longue durée de type chirurgie redux, chirurgie combinée, majorent le risque hémorragique^[13, 23]. L'âge, la surface corporelle et la présence d'une insuffisance rénale sont des facteurs de risque hémorragique et de reprise chirurgicale^[13, 23].

Il est à noter que les anomalies préopératoires du TP, TCA sont peu prédictives du risque de saignement post opératoire^[24]. A l'inverse le taux de plaquettes, la valeur d'hémoglobémie et le taux de fibrinogène sont les marqueurs préopératoires de routine les plus prédictifs du risque hémorragique^[25, 26]. Un taux de fibrinogène inférieur à 2,5 g/l est indépendamment associé à une augmentation du saignement post opératoire et plus particulièrement en chirurgie coronaire^[26]. En revanche, il n'est pas mis en évidence d'association entre le taux préopératoire de fibrinogène et le besoin transfusionnel en concentrés de globules rouges^[26]. La compétence hémostatique du patient étant multifactorielle, des tests explorant la capacité hémostatique globale (génération de thrombine) pourraient être plus prédictifs du risque hémorragique que plusieurs analyses effectuées indépendamment. Néanmoins ces tests ne sont pas dédiés pour le moment à un usage en routine.

#02 / Liées à la procédure

A/ CIRCUIT EXTRACORPOREL

1. Activation de la phase contact

Le contact entre le sang et les surfaces étrangères déclenchent immédiatement une **adsorption de deux protéines majeures : l'albumine et le fibrinogène**^[27]. L'adsorption de l'albumine grâce à ses propriétés anioniques induit une diminution de l'adhésion des leucocytes et de plaquettes. Cette propriété est d'ailleurs mise à profit par les industriels comme revêtement de surface biocompatible^[28]. L'adsorption de fibrinogène entraîne une diminution plasmatique quantitative de la protéine et permet une interaction entre les plaquettes circulantes offrant des sites

* Se référer aux résumés des caractéristiques des produits concernés

de liaison à la glycoprotéine GPIIb-IIIa^[29]. Les conséquences sont quantitative avec une thrombopénie, et qualitative avec une thrombopathie acquise. Ces phénomènes d'adhésion initient les phases d'activation, de sécrétion du contenu des granules alpha et des granules denses (notamment de glycoprotéines d'adhésion, de facteurs hémostatiques, d'amines, de nucléotides) pour aboutir à la phase d'agrégation plaquettaire^[30].

Les variations de flux sanguin et l'augmentation potentielle des forces de cisaillement lors du passage du sang dans l'oxygénateur et la pompe provoquent des **lésions mécaniques des éléments figurés**^[16,31]. Ces lésions sont proportionnelles au degré d'occlusivité et à la vitesse de rotation des pompes. L'hémolyse est fréquente et provoque la libération d'agonistes plaquettaires tel que l'ADP, qui participent à l'activation de l'hémostase. Les aspirations dans le champ opératoire au cours de la procédure sont responsables de la majeure partie des dégâts érythrocytaires : ceux-ci sont d'autant plus graves que les aspirations sont puissantes, prolongées et que l'hémorragie du champ opératoire est importante. Les plaquettes peuvent subir le même stress et sécréter des substances proagrégantes stockées dans les granules denses et les granules alpha. Elles peuvent générer des microparticules servant de support aux protéines activées de la coagulation^[29] et rendre les plaquettes résiduelles inaptes à assurer leur rôle sur l'hémostase primaire en post opératoire. Tous ces phénomènes dépendent du caractère physicochimique de la surface et seront d'autant plus importants que la surface des circuits sera grande et la CEC de longue durée (> 2 heures)^[13,16].

Le contact entre le sang et une surface étrangère anionique active la phase intrinsèque de la coagulation (*figures 1 et 3*). Dans cette phase interviennent 4 protéines : le facteur XII (FXII), le facteur XI (FXI), la PréKallibréine (PK) qui sont des zymogènes et le kininogène de Haut Poids Moléculaire (KHPM) qui joue le rôle de cofacteur. Au contact sang- surface étrangère, le FXII s'auto-active en FXII activé (FXIIa). Le FXIIa active le FXI en FXIa, ce qui déclenche la cascade de la coagulation aboutissant à la production de FXa et de thrombine. Le FXIIa en présence de KHPM catalyse l'activation de la PK en kallibréine (K)^[23, 32]. De plus, au niveau endothélial, lors des lésions vasculaires, la PK fixée au KHPM est transformée en K par une protéase de la paroi vasculaire (indépendant du FXII)^[32].

La K clive le KHPM libérant un peptide vasodilatateur puissant : la bradykinine (BK). La BK, par la sécrétion de NO et de prostacycline, augmente la perméabilité des vaisseaux et est responsable des manifestations pathologiques observées lors de la réponse inflammatoire (hypotension, bronchoconstriction, apparition d'œdèmes)^[33]. Puissant inducteur de la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) de la cellule endothéliale, la BK déclenche également une activation de la fibrinolyse^[32]. Enfin la K active les neutrophiles^[16].

L'activation de cette phase contact a été longtemps considérée comme la phase prépondérante dans la génération de thrombine, mais il est maintenant démontré qu'elle est de moindre importance^[23], probablement en relation avec les progrès considérables réalisés dans la biocompatibilité des matériaux.

2. Activation de la voie tissulaire

La principale voie d'activation de la coagulation au cours de la chirurgie avec CEC est la voie tissulaire (*figure 1*)^[16, 34].

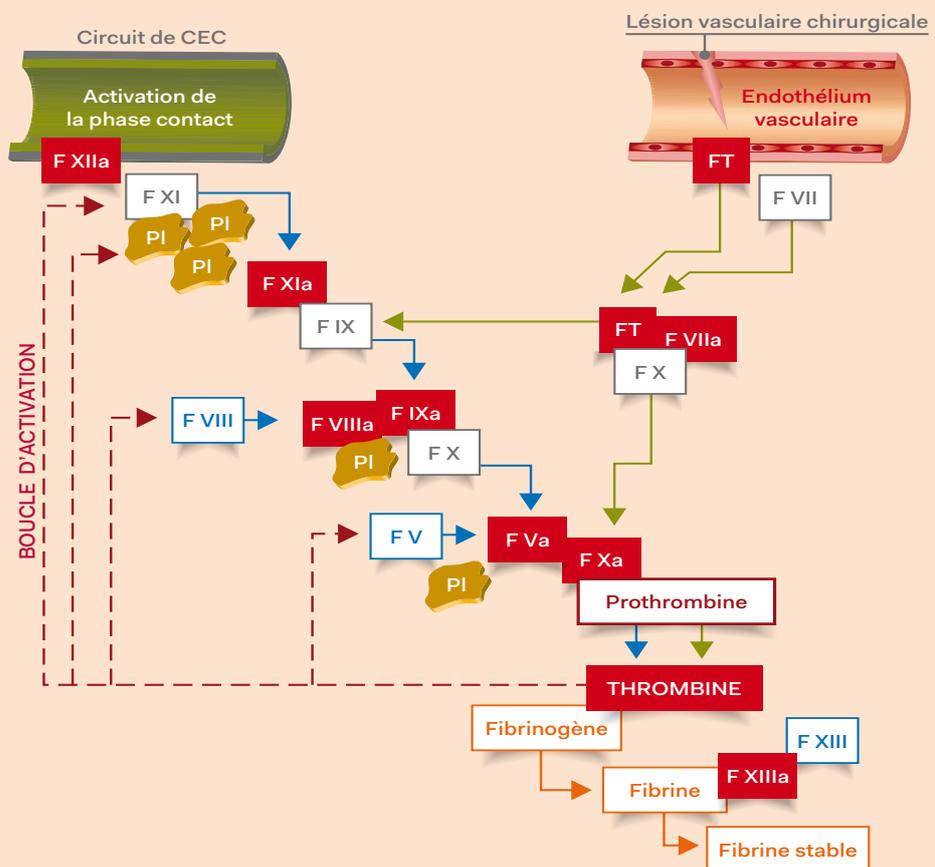
Le facteur tissulaire FT est un récepteur de haute affinité pour le FVIIa. Le FVIIa est le seul facteur activé qui circule en faible quantité et est inactif sans FT. En présence de FT, le complexe FT/FVIIa active le FIX et directement le FX en présence d'une surface phospholipidique (plaquettes, monocytes activés, microparticules). Le FIXa en présence de son cofacteur le FVIIIa active aussi le X. Le FXa en présence de FVa (prothrombinase) transforme la prothrombine en thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine.

Le FT est exposé dès l'apparition des lésions endothéliales lors de la dissection chirurgicale^[29] et l'activation est majeure lors du contact du sang avec les cavités péricardiques et pleurales^[23]. Cela souligne l'importance du traumatisme chirurgical.

Les monocytes activés adhérents au circuit expriment du FT^[32]. Les monocytes et les cellules endothéliales peuvent exprimer du FT en réponse à des cytokines, produites au cours de la réponse inflammatoire (C5a, IL-1, TNF α) en CEC^[23].

Le sang aspiré des cavités péricardiques a un potentiel prothrombotique important^[23, 35].

De nombreuses études ont montré l'effet procoagulant de la retransfusion du sang épanché^[36, 37].



FT : Facteur tissulaire, PI : Plaquette

Figure 1 : CEC et activation de la cascade de la coagulation

3. Activation de la fibrinolyse

Le modèle de la CEC est particulier du fait de la plasmine pouvant être produite en l'absence de fibrine. Normalement, il n'y a pas de formation de fibrine au cours de la CEC. En effet, l'héparine empêche la génération de thrombine par inhibition du FXa et inhibe les traces de thrombine générée. Le principal stimulus déclenchant la fibrinolyse en CEC est la sécrétion d'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) par les cellules endothéliales, induite par la bradykinine lors de l'activation de la voie contact^[29,32].

Le t-PA transforme le plasminogène en plasmine. En CEC, la sécrétion de t-PA est variable et environ un tiers des patients ne voit pas leur taux de t-PA changer^[32].

L'élimination du t-PA peut être retardée en cas de diminution de la clairance hépatique.

En l'absence de fibrine, substrat naturel de la plasmine, la plasmine dégrade d'autres protéines de la coagulation, notamment les cofacteurs FV et le FVIII et le fibrinogène^[38]. De plus, une quantité importante de plasmine peut endommager les glycoprotéines GpIb et GpIIb/IIIa plaquettaires^[23,39]. Cependant, physiologiquement, l'activation du plasminogène en plasmine est très lente en l'absence de fibrine et le t-PA est d'autre part rapidement inhibé par les inhibiteurs naturels : le PAI-1, alpha 2-antiplasmine (α 2AP) et le TAFI^[18, 29]. On constate dans des études récentes que le taux de D-dimères (marqueur spécifique de la dégradation de fibrine par la plasmine) ou la formation de complexe plasmine-antiplasmine (PAP) restent très modérés au cours de la CEC^[40,41]. De plus la majorité des protocoles de CEC utilise un antifibrinolytique, qui n'empêche pas la plasmine d'être générée, mais prévient la fibrinolyse par blocage de la liaison entre l'enzyme (plasmine) et son substrat (la fibrine)^[32]. La fibrinolyse systémique est donc une complication exceptionnelle, en partie grâce au traitement antifibrinolytique mais surtout en relation avec la diminution des activations de l'hémostase génératrices de thrombine, cela grâce à la biocompatibilité des circuits, au traitement des aspirations et à la normothermie^[16].

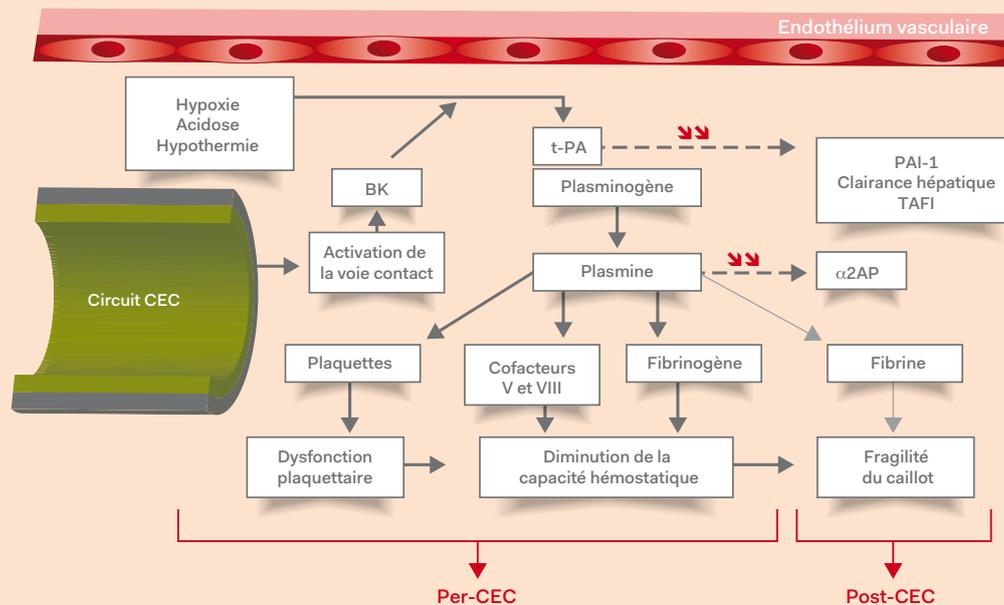


Figure 2 : Fibrinolyse (D'après [32])

4. Réponse inflammatoire

Le Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) ou Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) est la résultante :

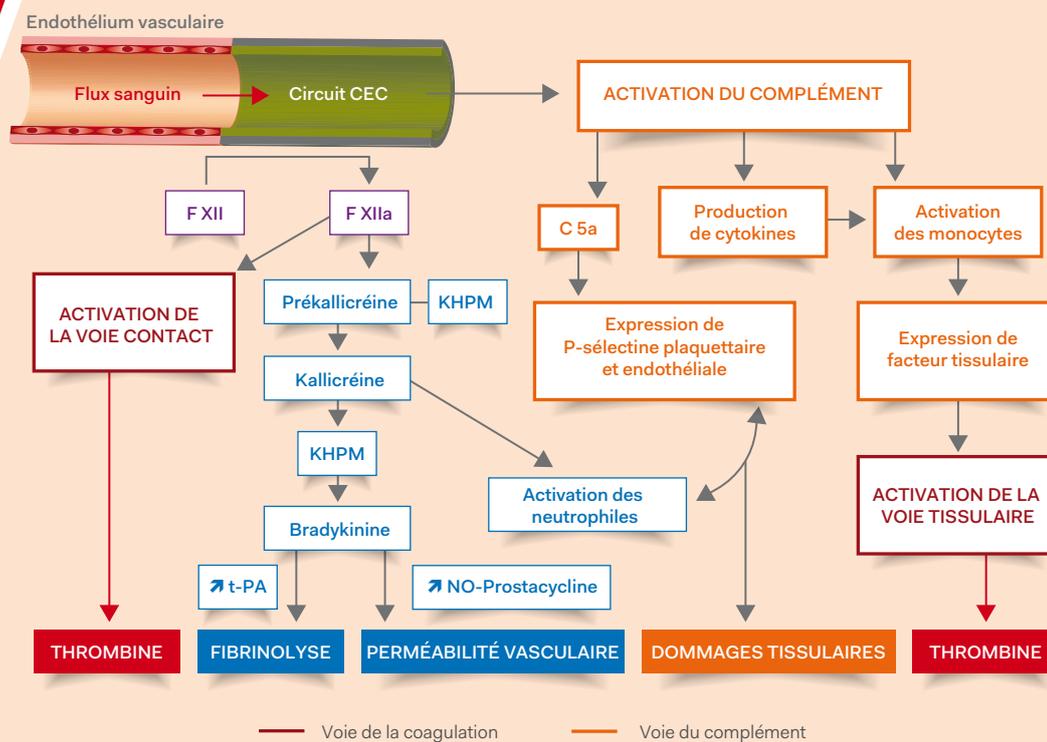
- du contact du sang avec les surfaces du circuit,
- du contact avec l'air lors des aspirations ou à l'interface sang/air du réservoir de cardiectomie,
- de l'héparinisation,
- de l'effet délétère de l'ischémie-reperfusion
- et de la présence de complexes héparine-protamine en post opératoire immédiat^[16].

Les complications peuvent être multiples : coagulopathie, défaillances post-opératoires cardiaque, pulmonaire, rénale et neurologique^[42]. Au cours de la CEC, on distingue une phase inflammatoire précoce, par activation de la voie humorale qui fait intervenir le complément, les cytokines et le facteur tissulaire et par la voie cellulaire où interviennent les globules blancs et l'endothélium, puis une phase tardive liée aux lésions d'ischémie et de reperfusion lors du déclantage^[16].

> La voie humorale

Le complément est constitué de deux grandes voies d'activation: la voie alterne par fixation de la protéine C3 du système du complément à la surface du circuit et la voie classique qui est activée par les complexes héparine-protamine formés en post-CEC^[16]. L'activation de ces deux voies aboutit à une voie commune formant un complexe appelé complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) capable de perforer les membranes cellulaires.

Au cours de l'activation du complément, deux anaphylatoxines, le C3a et C5a, sont également sécrétées. Le fragment C3a induit une libération précoce d'histamine. Le fragment C5a est un puissant agoniste de la P-sélectine plaquettaire et endothéliale. La P-selectine est une molécule d'adhésion stockée dans les granules alpha plaquettaires et dans les corps de Weibel-Palade de la cellule endothéliale^[16, 43]. Le C5a et des taux élevés de cytokines, telle que l'IL6 produite au cours de la CEC, augmentent l'expression de la P-sélectine à la surface des plaquettes et de la cellule endothéliale^[43]. Les leucocytes possèdent un ligand de la P-selectine, la glycoprotéine 1 ligand (PSGL 1). Les plaquettes peuvent donc adhérer aux leucocytes. L'expression de la P-selectine à la surface des cellules endothéliales engendre un recrutement de polynucléaires neutrophiles^[43]. Les protéines du complément stimulent la production de cytokines inflammatoires (TNF α , IL1, IL6, IL8) par les monocytes ainsi que l'expression du facteur tissulaire à leur surface^[16]. La figure 3 résume cette activation du complément et ses principaux effets.



CEC : Circulation extra-corporelle, KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire, t-PA : activateur tissulaire du plasminogène

Figure 3 : Activation de la phase contact et du complément (D'après [16])

La cascade de la coagulation est également connectée à la réaction inflammatoire. La thrombine potentialise l'activation des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes, notamment la sécrétion d'IL-6 et d'IL-8 et l'activation de C3^[42,44]. De leur côté, les plaquettes stimulent l'adhésion des leucocytes à la paroi vasculaire^[45].

> La voie cellulaire

Le C5a a un pouvoir chimiotactique^[46]. Ainsi, les polynucléaires vont tout d'abord rouler à la surface de l'endothélium par l'accrochage des sélectines, puis ils vont y adhérer par l'ancrage de molécules intégrines. Enfin, ils vont migrer dans l'espace interstitiel par chimiotactisme pour y libérer leurs substances^[45].

D'autres cellules sont impliquées dans la réponse inflammatoire. Les polynucléaires basophiles activés par la voie du complément sécrètent de l'histamine, qui augmente la perméabilité capillaire, provoquant une vasodilatation^[38,42,47]. Les monocytes libèrent une série de facteurs inflammatoires (interleukines, TNF-alpha) et l'expression du facteur tissulaire est induite à leur surface après activation^[29, 45].

La CEC induit donc une réponse inflammatoire et hémostatique complexe, systémique, en réaction de l'organisme à ce qu'il perçoit comme une « agression ». L'enzyme clé de la coagulation générée par l'ensemble de ces phénomènes est la thrombine dont le spectre d'action est très large avec des actions procoagulantes, anticoagulantes et des effets cellulaires^[29].

> THROMBINE ET COAGULATION D'APRÈS [29]

- Effets procoagulants

Clive le fibrinogène en fibrine

Active le FXIII pour stabiliser les polymères de fibrine

Active PAR-1*, GP1b** et PAR-4* avec comme conséquence :

- Le changement de forme de plaquettes et l'émission de pseudopodes
- La sécrétion d'agonistes notamment de TXA2#, de facteur Willebrand
- L'expression de P selectine
- L'expression de GPIIb/IIIa**

Active les cofacteurs V et VIII et le FXI

En présence de thrombomoduline active le TAFI‡

Induit l'expression de facteur tissulaire à la surface des cellules endothéliales

- Effets anticoagulants

Induit la synthèse et la sécrétion de t-PA‡‡

Se lie à la thrombomoduline et active le système de la protéine C

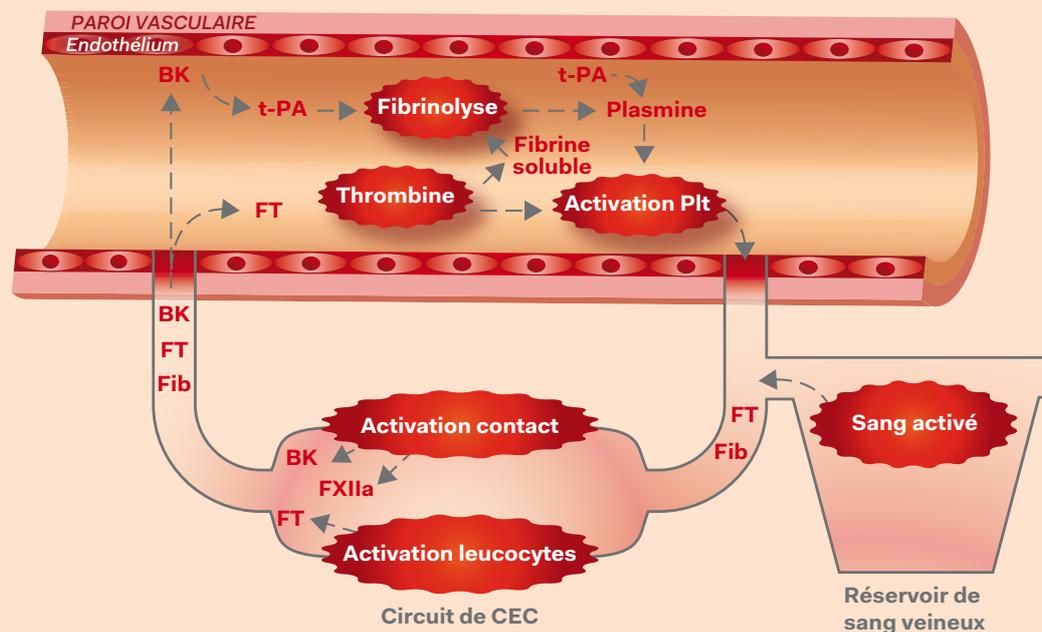
Induit la production de monoxyde de carbone (NO), de prostacycline et de TFPI¥ par les cellules endothéliales.

*Recepteur activé par protéase, ** Glycoprotéine 1b ou IIbIIIa (plaquettaire), # Thromboxane A2,

‡ Inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine, ‡‡ Activateur tissulaire du plasminogène, ¥ Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

La formation excessive de thrombine durant la CEC par des activations et une inhibition insuffisante pourra entraîner une dérégulation du système de la coagulation et engendrer une coagulopathie de consommation voire une coagulation intravasculaire disséminée [32]. Au cours de l'intervention sous CEC le versant prothrombotique de la thrombine est dominant et est prévenu par l'utilisation de fortes doses d'héparine [32].

Au total l'activation de l'hémostase classiquement décrite en réponse à la CEC et à la chirurgie cardiaque est donc un processus complexe faisant intervenir de nombreux acteurs. La figure 4 résume les processus majeurs impliqués dans l'activation de l'hémostase en CEC.



BK : Bradykinine, FXIIa : facteur XII activé, FT : facteur tissulaire, t-PA : activateur tissulaire du plasminogène, Plt : plaquettes, Fib : fibrinogène

Figure 4 : Résumé schématique des principaux mécanismes d'activation de l'hémostase dans la CEC (D'après [32])

B/ HÉMODILUTION

Les apports hydriques en périopératoire de chirurgie cardiaque sont conséquents. Ils sont principalement liés au liquide d'amorçage de la circulation extracorporelle et au remplissage vasculaire réalisé tout au long de l'acte chirurgical dans un souci d'optimiser l'hémodynamique du patient [48]. Si assez peu de données sur l'impact pronostique des apports hydriques périopératoires en chirurgie cardiaque existent dans la littérature, l'extrapolation à partir des patients de réanimation [49] ou de chirurgie lourde [50] nous permet d'émettre l'hypothèse qu'une limitation des apports hydriques périopératoires pourrait avoir des effets potentiellement bénéfiques. Ceci suggère fortement de quantifier la balance hydrique peropératoire à l'issue d'une intervention de chirurgie cardiaque. Une limitation des apports hydriques est à l'origine d'une moindre hémodilution et de la coagulopathie qui s'y associe.

La réduction de l'hématocrite entraîne une moindre disposition périphérique des plaquettes à l'origine d'une diminution de leur adhésion par une interaction moins importante avec le sous-endothélium. La chute de l'hématocrite est également à l'origine d'une diminution de l'agrégation plaquettaire par une moindre libération érythrocytaire d'ADP, une action réduite sur le métabolisme de l'acide arachidonique plaquettaire et une moindre synthèse de thromboxane. Enfin, la réduction de l'exposition de phospholipides membranaires érythrocytaires entraîne une diminution de la génération de thrombine. A l'origine d'un pouvoir d'expansion volémique plus important, les colloïdes apparaissent plus adaptés pour limiter les apports hydriques. Le recours à des colloïdes se justifie dans un souci de limiter la chute de la pression oncotique afin de restaurer une meilleure hémodynamique tout en réduisant l'eau extra-vasculaire pulmonaire [48]. Toutefois, au-delà du risque de coagulopathie par hémodilution, les colloïdes de synthèse sont susceptibles d'induire des anomalies de l'hémostase entraînant une diminution des taux circulants de facteurs VIII et

Von Willebrand (vWF) [51, 52, 53, 54]. On note aussi une altération des interactions entre le FXIII et les polymères de fibrine induisant la formation d'un caillot fragile, moins résistant à la lyse, avec des impacts sur les mesures en viscoélastométrie. On note enfin une diminution de la concentration plasmatique du fibrinogène [55, 56]. Une étude récente rapporte un risque accru de saignement avec l'albumine humaine et les HEA en comparaison avec le ringer-lactate. Un recours moins fréquent à la transfusion de produits sanguins labiles a été rapporté dans cette étude avec les cristalloïdes et ceci malgré une balance hydrique significativement plus importante. L'albumine humaine, par une fonction de « coating » des surfaces étrangères, pourrait limiter l'activation et la consommation de plaquettes et amoindrir la réaction inflammatoire [57]. Les colloïdes naturels type albumine peuvent induire une hypocalcémie aggravant la coagulopathie [58]. La mini-CEC (MECC), par la réduction significative de la longueur du circuit et l'absence de réservoir de cardiectomie, permet de limiter le volume d'amorçage, de 400 à 900 mL, et l'hémodilution, avec pour corollaire un moindre recours à la transfusion de produits sanguins labiles [47].

C/ HÉPARINE

L'héparine non fractionnée (HNF) est l'anticoagulant de choix en CEC de par sa demi-vie courte et la réversibilité de son action anticoagulante par la protamine. L'HNF se lie à l'antithrombine et potentialise l'effet inhibiteur de l'antithrombine (AT) sur les sérines protéases, et plus particulièrement le facteur Xa et la thrombine [38]. L'effet anticoagulant majeur de l'héparine est surtout dû à l'inactivation des premières traces de thrombine. L'inhibition précoce de la thrombine bloque ses effets procoagulants sur les cofacteurs V et VIII et la boucle d'amplification. Plusieurs marqueurs indirects peuvent être mesurés en CEC pour quantifier la génération de thrombine : le fragment F1+2 de la prothrombine témoigne de la transformation de la prothrombine en thrombine, le complexe Thrombine-Antithrombine (TAT) témoigne de la quantité de thrombine inhibée, le fibrinopeptide A témoigne de la conversion du fibrinogène en fibrine et les D-dimères témoignent de la lyse de la fibrine [32]. L'HNF se lie également au second cofacteur de l'héparine, catalysant ainsi l'inactivation du facteur IIa [38]. Cet effet, indépendant de l'AT, nécessite cependant des concentrations élevées d'héparine. L'héparine se lie également aux plaquettes, inhibant ainsi les fonctions plaquettaires et pouvant contribuer secondairement au saignement sous héparine. L'action antithrombotique de l'héparine passe également par une action sur la voie tissulaire de la coagulation en augmentant la libération de TFPI (inhibiteur de la voie tissulaire) de son site de fixation sur l'endothélium et le mobilisant vers les sites exprimant du facteur tissulaire, permettant la neutralisation du complexe FT (facteur tissulaire)-VIIa. La génération de thrombine est continue au cours de la CEC, majeure au démarrage et au moment de la phase d'ischémie reperfusion [23, 32]. Il est donc essentiel d'avoir une concentration d'héparine importante au début de l'intervention. Après la dose de charge, un monitoring de l'anticoagulation par l'Activated Clotting Time (ACT) permet d'ajuster les posologies. Cette dose empirique basée sur le poids du patient date des années 1960 [16] et n'a que peu évolué alors que la biocompatibilité des matériaux et les procédures de prises en charge du patient ont évolué. La concentration d'AT au cours de la CEC est stable et sa diminution est liée à l'hémodilution. La concentration d'AT n'est pas un facteur limitant d'une bonne anticoagulation. Les études cliniques de supplémentation en antithrombine n'ayant montré ni effet biologique sur la diminution de la génération de thrombine, ni effets cliniques sur le devenir des patients [32]. Il n'est donc pas indiqué de supplémenter en AT au cours de la procédure de CEC en chirurgie cardiaque adulte.

D/ PROTAMINE

Le sulfate de protamine est un polypeptide cationique qui se lie aux charges négatives de l'HNF. Cette liaison neutralise les propriétés anticoagulantes de l'HNF médiées par l'antithrombine. Les complexes héparines protamine sont rapidement éliminés par le système réticulo-endothélial (SRE). C'est l'antidote incontournable en post CEC des effets anticoagulants de l'héparine. Les effets indésirables graves de la protamine sont dominés par le risque d'hypotension artérielle systémique sévère, l'œdème pulmonaire cardiogénique et l'hypertension artérielle pulmonaire.

La demi-vie de la protamine est très courte de l'ordre de 7,4 min et parfois il est nécessaire de réinjecter^[3] en cas de rebond d'héparine en post opératoire plus particulièrement au moment du réchauffement du patient. Un excès de protamine entraîne un effet paradoxal anticoagulant^[3]. Un excès de protamine (protamine libre en excès) allonge l'ACT (Activated Clotting time), allonge le temps de coagulation, diminue la vitesse de formation et l'amplitude maximale du caillot en thromboélastométrie, de façon dose dépendante. Il a été démontré que le mécanisme de cet effet anticoagulant de la protamine est en rapport avec une inhibition spécifique de l'activation du FV par la thrombine ou le FXa^[59].

#03 / Cas particuliers

A/ HYPOTHERMIE

Dans l'histoire de la circulation extra-corporelle (CEC), l'hypothermie entre 28 et 34°C fut très tôt introduite afin d'améliorer la tolérance des organes (cerveau et organes périphériques) aux risques d'hypoperfusion liés à la pompe de CEC et la médiocre capacité d'oxygénation des premiers oxygénateurs. Les risques liés au réchauffement, tout particulièrement le risque cérébral, inciteront les cliniciens à privilégier dès le début des années 80 l'hypothermie modérée voire la normothermie^[60]. Par ses effets sur la fonction plaquettaire et la cascade de la coagulation, l'hypothermie est classiquement associée à un risque accru de saignement périopératoire et de ré-exploration chirurgicale^[61]. Les effets hématologiques de l'hypothermie sont multiples et dépendent de son intensité. L'hypothermie est responsable d'une hémocoagulation à l'origine d'une augmentation de la viscosité sanguine et d'une thrombopénie réversible liée à une séquestration hépato-splénique et une margination plaquettaire^[62]. Les conditions rhéologiques, les modifications structurelles de la plaquette et la surexpression des molécules d'adhésion épithéliales (P-sélectine) induites par l'hypothermie accentuent l'activation « shear-stress » (par contrainte de cisaillement) dépendante de la plaquette. L'hypothermie est responsable d'une surexpression épithéliale de composants pouvant moduler la cascade de la coagulation, la fibrinolyse et la fonction plaquettaire tel que le facteur Von Willebrand (vWF) et la thrombomoduline^[62,63].

B/ ACIDOSE

La survenue d'une acidose métabolique est un phénomène non rare au cours de la CEC. Si sa survenue conditionne le pronostic du patient, elle peut induire des anomalies de la coagulation en retardant la vitesse des réactions enzymatiques de la cascade de coagulation. Ainsi, in vitro, l'acidose altère la fibrinofomation et la stabilité du caillot^[64]. Des études rapportent une diminution du taux de fibrinogène induite par l'acidose qui pourrait être liée à une accentuation de sa dégradation^[58,65]. Ces anomalies ne semblent pas être amplifiées par l'hypothermie^[64].

C/ SYSTÈME D'AUTO-TRANSFUSION INFORMATISÉ AVEC LAVAGE ET CONCENTRATION

Il s'agit d'un système mécanique d'épargne transfusionnelle qui, par le biais d'un système aspiratif idéalement auto-régulé, collecte le sang épanché dans les cavités péricardiques et/ou pleurales au travers d'un filtre (170-200 µm) pour être lavé et concentré. La retransfusion du concentré érythrocytaire dont l'hématocrite est proche de 60% se fait au travers d'un filtre anti-leucocytaire de 40 µm^[66,67]. Le système peut être séquentiel ou continu. Cette stratégie d'auto-transfusion avec lavage peut s'appliquer sur le sang épanché mais aussi sur le volume sanguin résiduel de la circulation extra-corporelle ou le volume de sang collecté sur les premières heures postopératoires en réanimation^[68,69]. Selon les études le volume de sang retransfusé oscille habituellement entre 200 et 700 ml^[69].

Un grand nombre d'études résumées dans une méta-analyse rapportent l'efficacité d'une telle stratégie sur les besoins transfusionnels en produits sanguins labiles y compris les plaquettes sans influencer le saignement postopératoire^[69]. En effet, si l'auto-transfusion avec lavage permet d'épurer le sang d'éléments potentiellement délétères comme les médiateurs de l'inflammation (toxines, fraction du complément, leucocytes...ou encore les corps lipidiques), le système élimine aussi dans une large proportion les plaquettes et les facteurs de coagulation^[18,70]. L'élimination de ces différents composants oscille entre 30 et 80% selon les auteurs^[71]. Ainsi, des études ont rapporté une possible accentuation du saignement postopératoire et des besoins transfusionnels, avec de façon concomitante des anomalies des tests d'hémostase. Une possible héparinisation résiduelle du volume traité peut également contribuer au risque accru de saignement^[72]. Les études les plus récentes ne retrouvent pas ces résultats, ce qui met en exergue la complexité du phénomène. En effet, l'autotransfusion avec lavage élimine aussi des facteurs anticoagulants et limite en même temps la fibrinolyse, par défaut de génération de thrombine, et la réaction inflammatoire^[73].

D/ LA CHIRURGIE AORTIQUE

La chirurgie de l'aorte ascendante est une chirurgie complexe volontiers hémorragique. Cette incompétence hémostatique peut aisément s'expliquer, entre autres, par l'invasivité de la procédure chirurgicale, la longue durée de la CEC, l'hémodilution volontiers plus prononcée par la réanimation peropératoire et le recours à l'hypothermie avec parfois un arrêt circulatoire au cours duquel une acidose peut survenir^[2]. La principale caractéristique de la coagulopathie au décours de cette chirurgie cardiaque à risque est une altération de la fibrinoformation^[74]. Celle-ci semble plus prononcée que les anomalies de formation de thrombine et l'altération de la capacité hémostatique plaquettaire^[74]. De plus, le fibrinogène à concentration élevée limite les effets potentiellement délétères de la coagulopathie de dilution et de la thrombopénie^[75,76]. Basées sur ces considérations physiopathologiques, des études rapportent les effets bénéfiques d'un taux élevé de fibrinogène, idéalement guidé sur des paramètres d'une thromboélastographie, sur l'épargne transfusionnelle en plasma frais congelés, en plaquettes et concentrés érythrocytaires^[77,78]. Cette stratégie de prise en charge du syndrome hémorragique nécessite d'être confirmée par des études à plus large effectif.

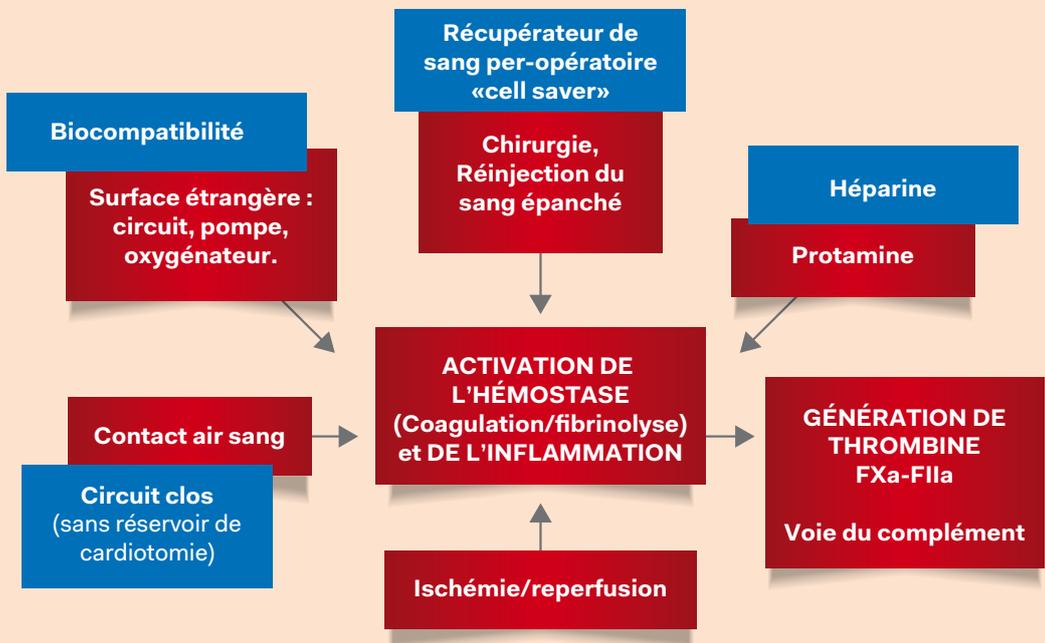
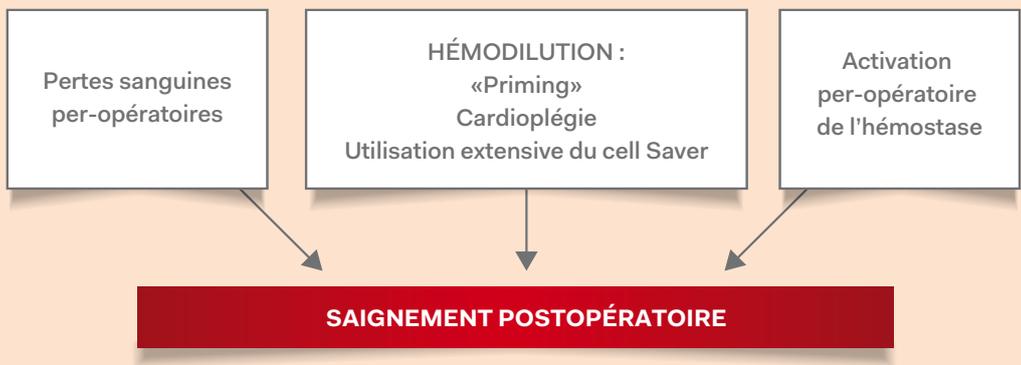


Figure 5 : Synthèse des mécanismes d'activation au cours de la CEC et moyens mis en œuvre pour limiter ou inhiber les activations.

III. APPROCHE MULTIFACTORIELLE DU RISQUE D'INCOMPÉTENCE HÉMOSTATIQUE

#01 / La dilution

En chirurgie cardiaque avec CEC, l'hémodilution par le volume d'amorçage, le volume de restitution du cell saver et le remplissage par des solutés est le phénomène majeur^[31, 79]. Cliniquement, le besoin transfusionnel en concentrés de globules rouges, le taux de reprises hémostatiques et les pertes sanguines postopératoires sont corrélés avec la diminution de l'hématocrite^[31]. Tous les facteurs de coagulation diminuent proportionnellement à l'hémodilution et le facteur qui diminue le plus est le fibrinogène^[58,79]. **La coagulopathie de dilution est le mécanisme majeur** pouvant contribuer aux pertes sanguines per-opératoires, les majorer et entraîner une faible capacité hémostatique en postopératoire. Un faible taux de fibrinogène en postopératoire en chirurgie cardiaque est associé à un risque de saignement^[11]. Une analyse rétrospective montre qu'un taux de fibrinogène inférieur à 2 g/L après la CEC est associé à une augmentation du risque hémorragique et du besoin transfusionnel en CGR^[11,80].

#02 / Pertes sanguines et consommation

La perte sanguine perprocédure et la consommation des facteurs suite à une activation de l'hémostase per CEC jouent un rôle moins important dans la coagulopathie de la CEC que l'hémodilution^[79]. Le phénomène de consommation est réduit par la biocompatibilité des circuits^[81]. Les pertes sanguines sont variables, patient et procédure dépendantes. Elles sont majorées dans la chirurgie redux, par la baisse du statut hémostatique périopératoire, la durée de l'intervention et de la CEC^[81].

#03 / Qualité du caillot

La concentration de fibrinogène et le taux de FXIII en postopératoire sont inversement proportionnels aux pertes sanguines en postopératoire de chirurgie coronaire^[82]. Le taux de fibrinogène à l'arrivée du patient en réanimation après CEC est prédictif du risque hémorragique postopératoire^[83]. Le FXIII activé par la thrombine, en créant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine, permet de rendre le caillot de fibrine stable et insoluble^[15]. La fixation de l'alpha 2-antiplasmine à la fibrine et l'activation du TAFI par la thrombine retarde la lyse par la plasmine^[29]. En post CEC immédiat, l'analyse du caillot par thrombo-elastométrie montre, en l'absence de traitements antiagrégants, que la formation de fibrine est plus altérée que la génération de thrombine et la capacité hémostatique plaquettaire^[74] et qu'en présence d'hémodilution aux colloïdes de synthèse le caillot est moins stable^[84]. Néanmoins, physiologiquement, si la structure d'un caillot de fibrine peut être

influencée par de nombreuses variables dont le taux de fibrinogène mais aussi le pH local, la force ionique, la concentration de Ca^{2+} , c'est la concentration de thrombine présente au moment de la polymérisation qui a une influence majeure sur la qualité du caillot^[85]. Une très faible concentration de thrombine produit des caillots de fibrine dont les brins sont épais et relâchés et plus sensibles à la lyse^[85]. Cela souligne l'importance de la génération de thrombine et de l'activation hémostatique dans la formation du caillot^[86].

#04 / Plaquettes

Physiologiquement une faible quantité de thrombine est formée lors de la phase d'initiation de la coagulation, mais la majorité de la thrombine est formée pendant la phase de propagation à la surface des plaquettes activées et des plaquettes agrégées^[29]. De plus, un caillot riche en plaquettes est plus résistant à la lyse induite par l'hémodilution (en raison de la diminution des inhibiteurs : TAFI, alpha 2-antiplasmine) : en effet, les plaquettes sécrètent du FXIII et un inhibiteur de la fibrinolyse (PAI-1)^[87]. Il a été montré in vitro que la fermeté d'un caillot pauvre en plaquettes est proportionnelle à l'augmentation du taux de fibrinogène^[76]. En cas de thrombopénie, il est donc important de veiller à maintenir le taux de fibrinogène dans les valeurs recommandées^[86]. La thrombine, puissant activateur plaquettaire, active les récepteurs PAR-1, PAR-4 (Protéase Activated Receptor) et GPIb^[29]. Les plaquettes activées se fixent au fibrinogène par la GPIIb/IIIa. Les plaquettes sécrètent des agonistes et prennent une conformation qui permet une amplification de l'agrégation^[88]. Le caillot de fibrine est donc consolidé par des agrégats plaquettaires. Une dysfonction plaquettaire acquise par la CEC ou par des thérapeutiques antiagrégantes diminue leur capacité hémostatique.

#05 / Insuffisance de neutralisation

Il est essentiel au moment de la phase de protamination de reverser totalement l'héparine pour que l'organisme retrouve sa capacité hémostatique en produisant de la thrombine. Une insuffisance de neutralisation de l'héparine majore le saignement^[3].

AU TOTAL

Le caillot est dépendant d'une phase plasmatique et d'une phase cellulaire, respectivement :

- du taux de fibrinogène (substrat pour la formation de fibrine), de la thrombine et de sa capacité à générer et à solidifier la fibrine en présence de facteur stabilisant et en l'absence d'hyperfibrinolyse
- de la présence de plaquettes, support des réactions de coagulation et de consolidation du caillot, et de globules rouges, qui contribuent dynamiquement et mécaniquement à sa fermeté^[86].

#06 Aspect temporel

La stabilité de la concentration d'une protéine est le reflet d'un équilibre entre sa synthèse et son élimination. La CEC est un modèle complexe. Le taux de facteurs hémostatiques est le reflet de la somme des pertes liées à l'hémodilution, à la déperdition par saignement, à la consommation, à la clairance hépatique et à la capacité de synthèse^[79]. L'hémodilution nécessite le plus souvent une compensation par apport transfusionnel classique de concentrés de globules rouges pour assurer une bonne perfusion et oxygénation des organes. Dans les cas de pertes sanguines importantes, qu'elles soient continues pendant la procédure ou plus aiguës, la volémie doit être restaurée par un soluté de remplissage. Quel que soit le choix du soluté, la conséquence du remplissage est une réduction du taux de plaquettes et de facteurs de la coagulation. Ni les concentrés de globules rouges (CGR), ni les concentrés plaquettaires ne contiennent assez de plasma pour suppléer la perte de facteurs et maintenir une balance hémostatique^[86]. La coagulopathie de dilution s'aggravera si le saignement persiste (consommation et perte des facteurs, thrombopénie), et ce d'autant plus que l'hémodilution sera majorée par le besoin en remplissage. La perte de facteurs est temps dépendant^[31]. Si la durée de CEC ou la perte de la masse sanguine dépassent les capacités de tolérance, le risque est de basculer vers une coagulopathie difficilement maîtrisable pouvant aboutir à un saignement microvasculaire diffus retardant la fermeture sternale et nécessitant un apport de produits transfusionnels massifs. 20% des patients présentent un saignement excessif en post chirurgie cardiaque^[89]. Selon les auteurs, 2 à 6 % des patients nécessitent une reprise en post opératoire de chirurgie cardiaque^[10,11]. Dans la moitié des cas de reprises pour saignement, aucune cause chirurgicale n'est retrouvée^[84, 89].

Les reprises entraînent un sur risque de mortalité, de morbidité, d'infections au site opératoire, de complications transfusionnelles et de coût^[84]. Il est donc primordial de surveiller le déroulement de la procédure en mesurant les apports transfusionnels périopératoire et si nécessaire en surveillant le statut hémostatique du patient par des tests biologiques.

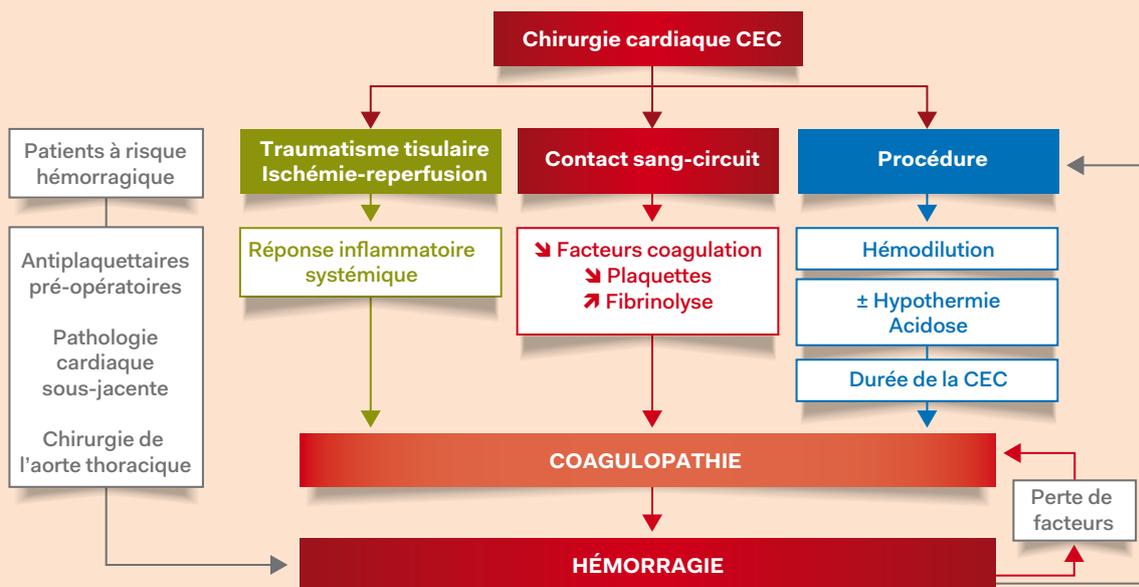


Figure 6 : Mécanismes complexes et dynamiques de la coagulopathie (D'après [16,58,81])

VI. MONITORAGE BIOLOGIQUE PÉRI-OPÉRATOIRE

#01/ Surveillance de l'anticoagulation pendant la CEC

L'anticoagulation des patients par héparine sous CEC est généralement surveillée par un test appelé ACT ^[38,51]. La valeur de base (sans traitement anticoagulant) se situe entre 90 et 120 secondes ^[38]. Une mesure de l'ACT doit être réalisée avant de démarrer la CEC. Le seuil de l'ACT minimal nécessaire pour éviter des thrombi pendant une CEC est toujours discuté, mais la valeur seuil supérieure à 400 secondes est généralement acceptée comme référence ^[23]. Ce test ne permet de surveiller que l'héparinisation.

#02/ Vérification de la neutralisation de l'héparine par la protamine en postopératoire

Elle est réalisée au bloc opératoire sur sang total par un ACT couplé à un ACT-héparinase ou au laboratoire sur plasma, par un TCA ou par un temps de thrombine, plus sensible à la présence d'héparine ou par la mesure de l'activité inhibitrice antiXa de l'héparine.

Les méthodes visco-elastométriques de type ROTEM permettent de vérifier une insuffisance de neutralisation en cas de saignements post protamine. Un temps de coagulation (CT) de l'INTEM > 240 secondes peut témoigner de la présence d'héparine ^[72,90]. L'interprétation se fait avec la mesure du CT de l'HEPTEM. La correction de l'allongement du CT par l'HEPTEM témoigne de la présence d'héparine. Un rapport CT HEPTEM/CT INTEM ≤ 0.8 est significatif de la présence d'héparine résiduelle ^[72,90].

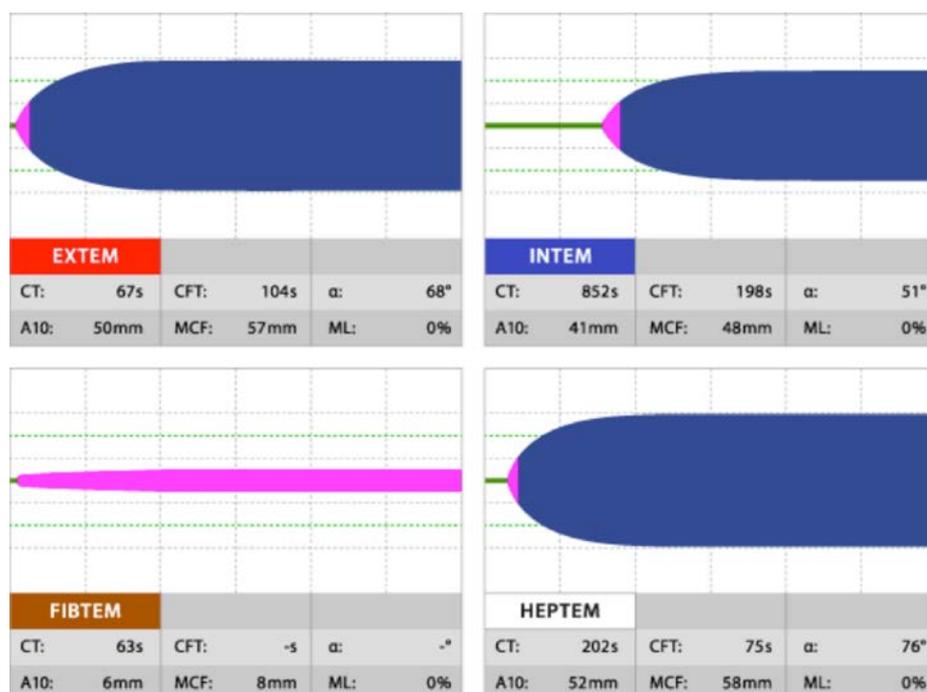


Figure 7 : rapport CT-HEPTEM/CT-INTEM et présence d'héparine résiduelle

#03 / Contrôle de l'Hémostase post opératoire au laboratoire

Pour la plupart des algorithmes, une transfusion est indiquée si le saignement est associé à un temps de quick et un TCA supérieurs à 1,5 fois le témoin, un taux de fibrinogène inférieur à 1.5 g/l et un taux de plaquettes < 100 G/l^[11]. Les D-Dimères ou les produits de dégradation de la fibrine (PDF) peuvent témoigner d'une réaction fibrinolytique^[11]. Un temps de quick et un TCA supérieurs à 1,5 fois le témoin sont le plus souvent en rapport avec une hémodilution de plus de 50 % du taux des facteurs hémostatiques^[87]. L'écueil majeur est que ces deux tests ne sont sensibles qu'à une hypofibrinogénémie sévère (< 0.7 g/l)^[91]. La recommandation est de maintenir la fibrinogénémie au-delà de 1,5 à 2 g/l en présence de saignements postopératoires sévères^[9].

La mesure du fibrinogène au laboratoire est généralement réalisée par la méthode de Clauss.

Une étude multicentrique montre que, pour un même centre, il n'y a pas de différence entre la mesure du fibrinogène Clauss réalisée 20 minutes avant et 5 minutes après (post-protamine) sevrage de la CEC. Il serait donc possible d'anticiper ce dosage et d'accéder plus tôt à une estimation du fibrinogène^[92]. Cette approche nécessite de disposer de réactifs adéquats pour un dosage per CEC (inhibiteur de l'héparine et forte concentration en thrombine) et un protocole de prise en charge rapide des échantillons^[92].

#04 / Mesures visco-élastométriques par Thromboélastométrie rotative (ROTEM) ou thromboélastographie (TEG)

Parmi les autres tests recommandés par les guidelines européennes pour caractériser la coagulopathie et l'arbre décisionnel de la stratégie transfusionnelle^[93], la thromboélastographie sur sang total analyse toutes les phases de la formation du caillot, initiation, amplification, propagation, en mesurant le changement de la viscosité sanguine lié à la polymérisation de la fibrine^[51]. Cette analyse dynamique et continue en cinétique prend en compte tous les éléments pouvant influencer le caillot : éléments cellulaires notamment taux et qualité des plaquettes, taux de globules rouges et de globules blancs, facteurs plasmatiques de la coagulation et de la fibrinolyse. Le profil reflète la capacité globale de l'échantillon à générer de la thrombine, ce qui est particulièrement utile en chirurgie cardiaque où la génération de thrombine, la fermeté du caillot et la capacité maximale de fermeté dépendent de nombreux paramètres intriqués les uns aux autres : hémodilution, pertes sanguines, consommation, thrombopénie et/ou thrombopathie. Le profil obtenu pour un patient qui saigne est rapporté à un algorithme transfusionnel qui guide le choix du ou des produits transfusionnels les plus adaptés à la situation clinique^[51]. On peut utiliser le TEG (activation du sang total par du Kaolin) ou le ROTEM thromboélastométrie rotative (activation par du facteur tissulaire ou de l'acide ellagique)^[17]. Il existe des modules spécifiques pour caractériser la qualité de la réponse plaquettaire à différents agonistes cependant la fermeté maximale du caillot est un bon reflet de l'interaction GPIIb/IIIa des plaquettes activées et fibrine polymérisée^[91]. L'analyse par thromboélastométrie permet chez le patient qui saigne de détecter une coagulopathie liée à une insuffisance de facteurs de la coagulation, une hémodilution liée à la perte de facteurs et/ou de globules rouges, la présence d'héparine résiduelle, une hyperfibrinolyse, une anomalie plaquettaire (thrombopénie/dysfonction plaquettaire) ou de s'orienter plus rapidement vers une cause chirurgicale si le profil est normal^[51].

V. CONCLUSION

Comme nous avons pu l'appréhender au travers ce document, l'incompétence hémostatique en chirurgie cardiaque est un phénomène complexe et multifactoriel. Sa traduction clinique est un saignement péri-opératoire anormalement élevé motivant une prise en charge rapide et efficace. La révision chirurgicale systématiquement évoquée dans ce contexte demeure rare. Les progrès notamment de la technologie biomédicale et de la chirurgie ont permis de limiter ces phénomènes. L'étude dynamique de la formation du caillot au lit du patient est une approche qui s'avère prometteuse. Son impact pronostic et médico-économique reste cependant à démontrer.

En collaboration avec :



• **Dr Alexandre OUATTARA** : Professeur de l'Université de Bordeaux et chef du Service d'Anesthésie-Réanimation II de l'Hôpital Haut-Lévêque (CHU de Bordeaux). L'unité d'Anesthésie-Réanimation des cardiopathies acquises et congénitales qu'il dirige est l'une des plus importantes structures dans la discipline en France. Diplômé d'un Doctorat et d'une Habilitation à Diriger des Recherches de l'Université Pierre et Marie Curie, il a intégré l'Université de Bordeaux en 2011. Ses principales thématiques de recherche clinique et fondamentale sont la prise en charge périopératoire du patient de chirurgie cardiaque, la suppléance d'organes, le contrôle glycémique périopératoire, l'échocardiographie et les stratégies transfusionnelles en chirurgie cardiaque. Il est auteur ou co-auteur de plus de 100 publications référencées PubMed et d'articles didactiques. Le Dr Alexandre Ouattara est Editeur-Associé de la revue *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* depuis 2012 et membre de la Société Française d'Anesthésie Réanimation.



• **Dr Christine Mouton** : Pharmacien-Biologiste, Praticien Hospitalier dans le service d'Hématologie Biologique du Dr Chloé James au CHU de Bordeaux. Spécialisée en hémostase biologique, elle est coordinateur médical du plateau technique à réponse rapide de biologie de l'Hôpital Haut-Lévêque. Membre du groupe français d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) et du groupe de travail « Hémostase et Circulation Extracorporelle, biologie délocalisée », elle est l'auteur de plusieurs publications sur le suivi biologique de l'hémostase et la physiopathologie de l'hémostase au cours de la CEC. Elle participe à l'Enseignement du DU CEC en chirurgie cardiaque et suppléance d'organes de l'université de Bordeaux.

VI. RÉFÉRENCES

1. Abramov D., Tamariz MG, Fremes SE, *et al.* Trends in coronary artery bypass surgery results : A recent 9-year study. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 70 :84-90
2. Nicolini F, Agostinelli A, Vezzani A, *et al.* The Evolution of Cardiovascular Surgery in Elderly Patient: A Review of Current Options and Outcomes. *Biomed Res Int* 2014;2014:1-10.
3. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P *et al.* Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:270–382.
4. Dyke C, Solomon A, Dietrich W *et al.* Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1458-63
5. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM. *et al.* Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2010 ; 304 :1568-75
6. Koch CG, Li Liang, Duncan AI *et al.* Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006;34:1608-16
7. Koch CG, Figueroa PI, Li L. *et al.* Red Blood Cell Storage: How Long Is Too Long? *Ann Thorac Surg* 2013;96:1894-9
8. Horvath KA, Acker MA, Chang H *et al.* Blood Transfusion and Infection After Cardiac Surgery. *Ann Thoracic Surg* 2013;95(6): 2194–2201.
9. Moulton MJ, Creswell LL, Mackaey ME *et al.* Réexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ;111 :1037-46 (4,2%)
10. Ranucci M, Bozetti G, Ditta A *et al.* Surgical Reexploration After Cardiac Operations: Why a Worse Outcome? *Ann Thoracic Surg* 2008;86:1557-62
11. Thiele RH, Raphael JA. update on coagulation management for cardiopulmonary bypass. *Seminar in Cardiothoracic vascular anesthesia* 2014;18(2):177-89
12. Roques F, Nashef S.A.M, Michel P *et al.* outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999 ; 15 :816-23
13. Karkouti , O'Farrell R, Yau TM. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006; 53(8):781-94
14. Fabre O, Vincentelli A, Corseaux D, *et al.* Comparison of Blood Activation in the Wound, Active Vent, and Cardiopulmonary Bypass Circuit. *Ann Thorac Surg* 2008;86(2):537-541.
15. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A *et al.* Pathophysiology of Bleeding and Clotting in the Cardiac Surgery Patient : From Vascular Endothelium to Circulatory Assist Device Surface. *Circulation* 2010;122:2068-77
16. Baufreton, C., Corbeau, JJ, Pinaud F. Réponse inflammatoire et perturbations hématologiques en chirurgie cardiaque : vers une circulation extracorporelle plus physiologique. *Annales Françaises Anesthésie Réanimation* 2006;25(5):510-20
17. Bosch Y.P.J, Weerwind P.W., Mochtar B, Al Dieri R. Monitoring of Haemostasis and Anticoagulation in Cardiopulmonary Bypass Patients. *J Hematol Thrombo Dis* 2014, 2:6
18. Esper S.A, Subramaniam K, Tanaka K.A. Pathophysiology of Cardiopulmonary Bypass: Current Strategies for the Prevention and Treatment of Anemia, Coagulopathy, and Organ Dysfunction. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2014, Vol. 18(2) 161–176
19. HAS ; recommandations de bonnes pratiques : bon usage des antiagrégants plaquettaires 2012

20. Bybee KA, Powell BD, Kopecky SL *et al.* Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2005;112(suppl I):286-92.
21. Welsh KJ, Nedelcu E, Bai Y *et al.* How do we manage cardiopulmonary bypass coagulopathy? *Transfusion* 2014 ;54:2158-2166.
22. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A *et al.* EACTS Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2008;34:73-92
23. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 2004 ; 30:1873-81
24. Karlson M, Ternström L, Hyllner M. *et al.* Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion* 2008;48:2152-58.
25. Bosch Y, Dieri RA, Cate HT *et al.* Preoperative thrombin generation is predictive for the risk of blood loss after cardiac surgery: a research article. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2013;8:154
26. Walden K, Jeppsson A, Nasic S *et al.* Low Preoperative Fibrinogen Plasma Concentration Is Associated With Excessive Bleeding After Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1199-206.
27. Reynolds MM and Gail MA. The artificial endothelium. *Organogenesis* 2011;7(1):42-9
28. Salamone JC. *Polymeric Materials Encyclopedia, Twelve Volume Set.* CRC Press Edition; 1996
29. Edmunds HL, Colman RW. Thrombin during Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2315-22
30. Addonizio VP, Colman RW. Platelets and extracorporeal circulation. *Biomaterials* 1982;3(1):9-15.
31. Yavari R, Becker RC. Coagulation and fibrinolytic protein kinetics in cardiopulmonary bypass. *Thromb Thrombolysis* 2009;27:95-104
32. Sniecinski, RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2011;113(6):1319-33
33. Shaz BH, Hillyer CD, Roshal M, *et al.* *Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects. Elsevier 2nd Edition;* 2013.
34. Boisclair MD, Lane DA, Philippou H *et al.* Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993;82(11): 3350-57
35. Weerwind PW, Theo Lindhout T, Caberg NEH, de Jong DS. Thrombin generation during cardiopulmonary bypass: the possible role of retransfusion of blood aspirated from the surgical fields. *Thrombosis Journal* 2003;1:3
36. De Somer F, Van Belleghem Y, Caes F *et al.* Tissue factor as the main activator of the coagulation system during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:951-8
37. Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL *et al.* Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiotomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(4):742-55
38. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock CM. *Clinical Anesthesia.* Lippincott Williams & Wilkins 6th Edition; 2009.
39. De Haan J, van Oeveren W. Activation Causing Downregulation of Platelet Glycoprotein Ib/IX Complexes: Protection by Aprotinin. *Thrombosis Research* 1998;92:171-9
40. Paparella D, Scrascia G, Rotunno C. *et al.* A Biocompatible Cardiopulmonary Bypass Strategy to Reduce Hemostatic and Inflammatory Alterations: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2012;26(4):557-62
41. Mirow N, Brinkmann T, Minami K *et al.* Heparin-Coated Extracorporeal Circulation with Full and Low Dose Heparinization: Comparison of Thrombin Related Coagulatory Effects. *Artif Organs* 2001;25(6): 480-5.
42. Levy JH, Tanaka KA; Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S715-20
43. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. The Systemic Inflammatory Response. *Ann Thorac Surg* 1997;64:S31-7
44. Leung LLK, Mylesa T, Nishimura T. Regulation of tissue inflammation by thrombin-activatable coxypeptidase B (or TAFI). *Mol Immunol.* 2008 October ; 45(16): 4080-83.

45. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* 2007;127(3):514-525.
46. Guo R-F, Ward PA. Role of C5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol* 2005;23:821-852.
47. Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Apostolakis E. The “benefits” of the mini-extracorporeal circulation in the minimal invasive cardiac surgery era. *J Cardiol* 2014;63(6):391-396.
48. Eising GP, Niemeyer M, Günther Th *et al.* Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary bypass surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:282-9
49. Payen D, Cornélie de Pont A, Sakr Y *et al.* A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12:R74 (doi:10.1186/cc6916)
50. Holte K, Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg* 2006;202:971-89.
51. Johansson PI, Solbeck S, genet G *et al.* Coagulopathy and hemostatic monitoring in cardiac surgery: An update *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2012;46:194-202
52. Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 2005;103:654-60
53. Myburg JA, Mythen MG. Resuscitation Fluids. *N Engl J Med* 2013;369:1243-51.
54. Lee JS, AhnSW, Wook Song J *et al.* Effect of Hydroxyethyl Starch 130/0.4 on Blood Loss and Coagulation in Patients With Recent Exposure to Dual Antiplatelet Therapy Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation Journal* 2011;75:2397-402
55. Kasper SM, Meinert P, Sandra Kampe S. *et al.* Large-dose Hydroxyethyl Starch 130/0.4 Does Not Increase Blood Loss and Transfusion Requirements in Coronary Artery Bypass Surgery Compared with Hydroxyethyl Starch 200/0.5 at Recommended Doses. *Anesthesiology* 2003;99(1):42-47
56. Van der Linden PJ, De Hert SG, Deraedt D *et al.* Hydroxyethyl Starch 130/0.4 Versus Modified Fluid Gelatin for Volume Expansion in Cardiac Surgery Patients: The Effects on Perioperative Bleeding and Transfusion Needs. *Anesth Analg* 2005;101:629-34
57. Skhirtladze K, Base EM, Lassnigg A. *et al.* Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and Ringer’s lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2014; 112(2):255-64
58. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *British Journal of Anaesthesia* 2010;105(2):116-21.
59. Ni Ainle F, Roger J. S. Preston RJS, Jenkins PV *et al.* Protamine sulfate down-regulates thrombin generation by inhibiting factor V Activation. *Blood* 2009;114(8):1658-65
60. Hessel E a. History of cardiopulmonary bypass (CPB). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015;29(2):99-111.
61. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK *et al.* Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Ann Thorac Surg* 1995;59(1):137-143
62. Van Poucke S, Stevens K, Marcus A, Lancé M. Hypothermia: effects on platelet function and hemostasis. *Thromb J* 2014;12(1):31.
63. Boldt J, Knothe C, Welters I *et al.* Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 1996;62(1):130-135
64. Ramaker AJ, Meyer P, van der Meer J, Struys MM, *et al.* Effects of acidosis, alkalosis, hyperthermia and hypothermia on haemostasis: results of point-of-care testing with the thromboelastography analyser. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20(6):436-9
65. Martini WZ, Holcomb JB. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg* 2007;246(5):831-5

66. Kuppurao L, Wee M. Perioperative cell salvage. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain* 2010;10(4):104-8.
67. Thomas D, Wee M, Clyburn P, *et al.* Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia* 2010;65(11):1153-1161.
68. Klein AA, Nashef SA, Sharples L *et al.* A randomized controlled trial of cell salvage in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2008;107:1487-95
69. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg* 2009;109:320-30
70. Kaza AK, Cope JT, Fiser SM *et al.* Elimination of fat microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:555-9
71. Munoz M, Campos A, Munoz E *et al.* Red cell salvage in orthopedic surgery. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2006;8:41-51.
72. Mittermayr M, Velik-Salchner C, Stalzer B. *et al.* Detection of Protamine and Heparin After Termination of Cardiopulmonary Bypass by Thrombelastometry (ROTEM®): Results of a Pilot Stud. *Anesth Analg* 2009;108:743-50
73. Vonk AB, Meesters MI, Garnier RP, *et al.* Intraoperative cell salvage is associated with reduced postoperative blood loss and transfusion requirements in cardiac surgery: a cohort study. *Transfusion* 2013;53:2782-9
74. Solomon C, Rahe-meyer N, Sørensen B. Fibrin formation is more impaired than thrombin generation and platelets immediately following cardiac surgery. *Thromb Res* 2011;128(3):277-82.
75. Martini J, Maisch S, Pilshofer L, *et al.* *Transfusion* 2014;54(1):149-157.
76. Lang T, Johanning K, Metzler H, *et al.* The Effects of Fibrinogen Levels on Thromboelastometric Variables in the Presence of Thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2009;108(3):751-58.
77. Rahe-meyer N, Solomon C, Hanke A, *et al.* *Anesthesiology* 2013;118(1):40-50.
78. Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J. *J Cardiothorac Surg* 2014;9(1):90.
79. Chandler W L. Effects of Hemodilution, Blood Loss, and Consumption on Hemostatic Factor Levels During Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2005;19(4):459-67
80. Karkouti K, Callum J, Crowther MA *et al.* The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg* 2013;117(1):14-22
81. Karkouti K, McCluskey SA, Syed S *et al.* The influence of perioperative coagulation status on postoperative blood loss in complex cardiac surgery: a prospective observational study. *Anesth Analg.* 2010;110(6):1533-40.
82. Ternström L, Radulovic V, Karlsson M *et al.* Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: A prospective observational study. *Thrombosis Research* 2010;126:e128–e133
83. Kindo M, Minh TH, Gerelli S *et al.* Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding. *Thrombosis Research* 2014;134:360-8
84. Gielen C, Dekkers O, Stijnen T *et al.* The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2013;1-7.
85. Wolberg AS. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Reviews* 2007;21:131-42
86. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg.* 2012;114(2):261-74.
87. Bolliger D, Szlam F, Levy JH *et al.* Haemodilution-induced profibrinolytic state is mitigated by fresh-frozen plasma: implications for early haemostatic intervention in massive haemorrhage. *British Journal of Anaesthesia* 2010;104(3):318-25
88. Hartmann M, Sucker C, Boehm O *et al.* Effects of Cardiac Surgery on Hemostasis. *Transfus Med* 2006;20(3):230-241.
89. Espinosa A, Stenseth R, Videm V, Pleym H. Comparison of three point-of-care testing devices to detect hemostatic changes in adult elective cardiac surgery: a prospective observational study. *BMC Anesthesiology* 2014;14:80
90. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, *et al.* *Anesthesiology* 2011;115(6):1179-91

91. Tanaka KA, Bolliger D, Vadlamudi R, Nimmo A. Rotational Thromboelastometry (ROTEM)-Based Coagulation Management in Cardiac Surgery and Major Trauma. *Journal of Cardiothoracic and vascular Anesthesia* 2012, 26(6):1083-93.
92. Solomon C, Baryshnikova E, Tripodi A *et al.* Fibrinogen measurement in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Analysis of repeatability and agreement of Clauss method within and between six different laboratories. *Thromb Haemost* 2014; 112:109-17
93. Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; 105:198-208

ABRÉVIATIONS

ACT : *Activated Clotting Time*

ADP : Adenosine diphosphate

AT : Antithrombine

BK : Bradykinine

CEC : Circulation extracorporelle

CGR : Concentrés de globules rouges

FT : Facteur tissulaire

GPIb : Glycoprotéine Ib

GPIIb/IIIa : Glycoprotéine IIb/IIIa

HNF : Héparine non fractionnée

IL : Interleukine

K : Kalicréine

KHPM : Kininogène de Haut Poids Moléculaire

MECC : *Minimal Extra-Corporeal Circulation* ou « Mini-CEC »

NO : Oxyde nitrique

PAP : Complexe plasmine-antiplasmine

PAR : *Protease activated receptor* ou récepteur de la protéinase activée

PDF : Produits de dégradation de la fibrine

PK : Prékalicréine

PSGL 1 : Glycoprotéine 1 ligand de la P-selectine,

ROTEM : Thromboelastographie rotative

SRE : Système réticulo-endothélial

SIRS : *Systemic inflammatory response syndrome* ou Syndrome de réaction inflammatoire systémique

TAFI : *Thrombin activable fibrinolysis inhibitor* ou Inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine

TAT : Complexe thrombine -antithrombine

TCA : Temps de céphaline activée

TEG : Thromboelastographie

TNF- α : *Tumor necrosis factor-alpha* ou Facteur de nécrose tumorale alpha

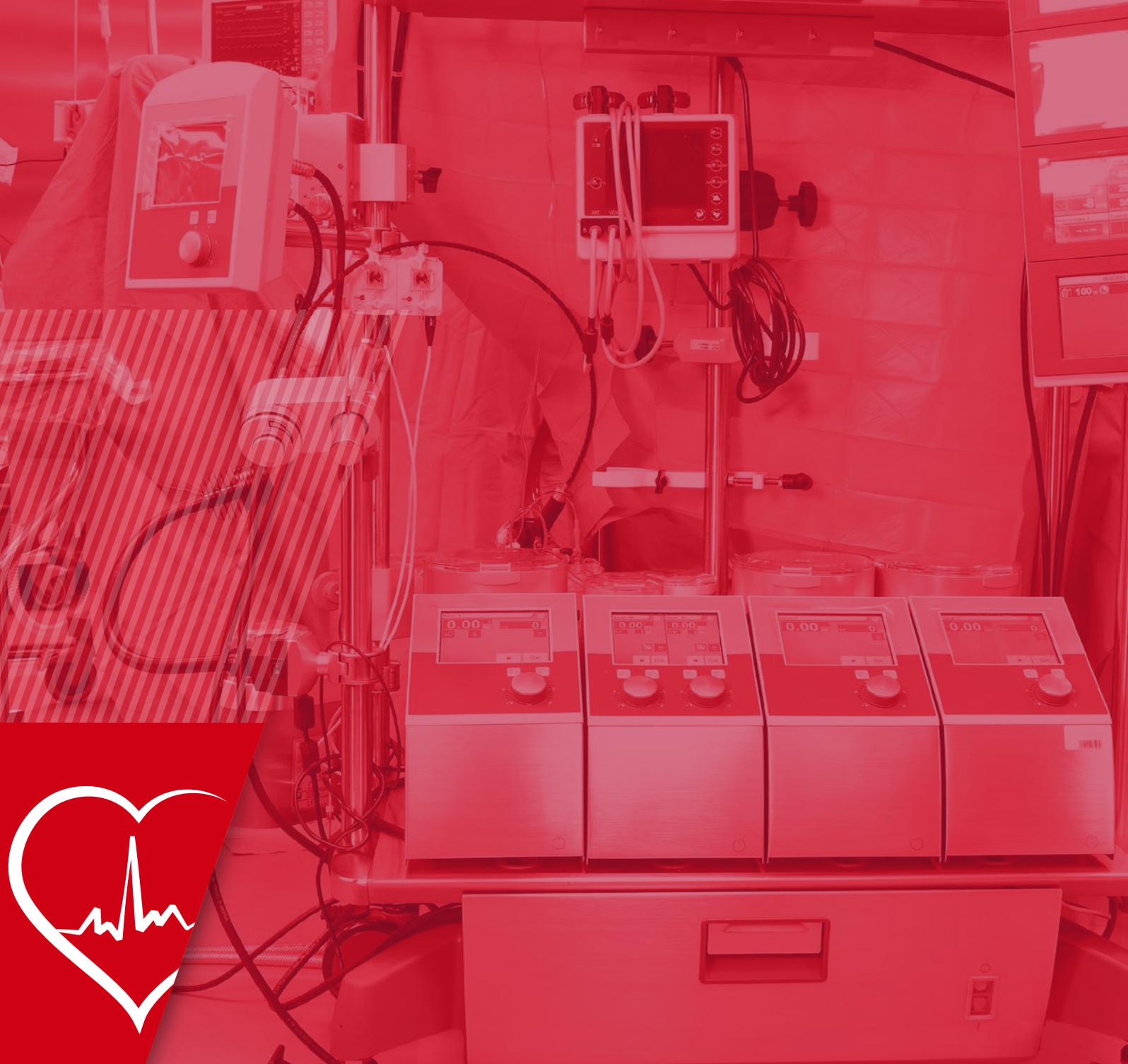
TP : Taux de prothrombine

TXA 2 : Tromboxane A2

t-PA : Activateur tissulaire du plasminogène

UDPb : *Universal definition for perioperative bleeding* ou définition universelle du saignement post-opératoire

vWF : facteur Von Willebrand



Pour toute demande d'Information Médicale, contactez le 01 69 82 70 04 ou informed@lfb.fr



LFB BIOMÉDICAMENTS
S.A. au capital de 150 000 000 Euros - 491 371 167 RCS EVRY
3, avenue des Tropiques - BP 40305 - 91958 Courtaboeuf Cedex - France
Téléphone : +33 (0)1 69 82 70 10 - Fax : +33 (0)1 69 07 19 03
www.lfb.fr