

Mémoire, y compris stage professionnalisant[BR]- Séminaires méthodologiques intégratifs[BR]- ???

Auteur : Poncelet, Adrien

Promoteur(s) : 9831

Faculté : Faculté de Médecine

Diplôme : Master en sciences de la santé publique, à finalité spécialisée patient critique

Année académique : 2019-2020

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/9209>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

**L'EFFET DE L'HEMODILUTION NORMOVOLEMIQUE SUR LE
SAIGNEMENT POSTOPERATOIRE DANS LE CADRE D'UNE
CHIRURGIE CARDIAQUE AVEC CIRCULATION
EXTRACORPORELLE**

Mémoire présenté par **Adrien PONCELET**

en vue de l'obtention du grade de

Master en Sciences de la Santé publique

Finalité spécialisée en perfusion

Année académique 2019 -2020

**L'EFFET DE L'HEMODILUTION NORMOVOLEMIQUE SUR LE
SAIGNEMENT POSTOPERATOIRE DANS LE CADRE D'UNE
CHIRURGIE CARDIAQUE AVEC CIRCULATION
EXTRACORPORELLE**

Mémoire présenté par **Adrien PONCELET**

en vue de l'obtention du grade de

Master en Sciences de la Santé publique

Finalité spécialisée en perfusion

Promoteur(s) : Dr. Anne DAPER

Année académique 2019 -2020

Table des matières

1. Résumé.....	4
a. Français	4
b. Anglais	5
2. Liste des abréviations.....	6
3. Préambule.....	1
4. Introduction	2
a. Etat de la question, connaissances actuelles, approche théorique et méthodologique	2
b. Objectifs du travail.....	6
5. Matériel et méthodes.....	7
a. Type d'étude.....	7
b. Population étudiée.....	7
c. Paramètres étudiés et outils de collecte des données	9
Volume prélevé lors de l'hémodilution normovolémique	9
Classification des saignements postopératoires	10
d. Anesthésie et CEC	12
e. La procédure institutionnelle de prélèvement par HNV	14
f. Paramètres étudiés	15
6. Méthodes statistiques	16
7. Résultats	18
a. Caractéristiques préopératoires.....	18
b. Comparaison des caractéristiques peropératoires.....	20
c. Comparaison des groupes au niveau postopératoire.....	22
8. Discussion	30
9. Limites	32
10. Perspectives	32
11. Conclusions	33
12. Références bibliographiques	1
13. Annexes.....	Erreur ! Signet non défini.

1. Résumé

a. Français

Contexte. L'hémodilution normovolémique (HNV) est recommandée comme stratégie potentielle pendant la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, mais l'effet du sang collecté et le degré d'HNV est encore controversé. Par conséquent, une meilleure compréhension de l'effet de la technique d'HNV sur la coagulation, les saignements postopératoires et les transfusions allogéniques s'avère nécessaire.

Méthode. Quarante patients bénéficiant d'une chirurgie de pontages coronaires ou d'un remplacement de valve aortique avec circulation extracorporelle au Centre Hospitalier Universitaire de Marie Curie ont été randomisés en deux groupes : Groupe contrôle (n = 20, sans HNV) et groupe expérimental (n = 20, avec HNV). Les saignements postopératoires, le nombre de produits sanguins transfusés, et les variables postopératoires ont été enregistrés.

Résultats. Selon la classification UDPB « définition universelle des saignements périopératoires » de Dyke et al, 4 patients était dans les classes supérieurs à la classe 1 dans le groupe contrôle et aucun dans le groupe expérimental (p = 0.32). A la sortie de salle opératoire et à 24 heures postopératoires, le nombre total de transfusion de CED était de 3 unités dans le groupe sans HNV et 0 unité dans le groupe avec HNV (p = 0.072). De même, à 24h postopératoire, la quantité moyenne de saignement est de 19.9 ± 9.8 ml/h, et de 24.4 ± 11.8 ml/h dans le groupe expérimental (p = 0.088).

Conclusions. L'HNV est associée à une diminution des transfusions de CED après une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle. Cependant, il n'y a pas de différences significatives pour les transfusions allogéniques et les saignements postopératoires.

Mots-clés : Hémodilution normovolémique, transfusion, saignements postopératoires, chirurgie cardiaque, circulation extracorporelle

b. Anglais

Background. Normovolemic hemodilution (NVH) is recommended as potential strategy in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, but the collected blood effect and the degree of NVH is still controverted. Therefore, better knowledge on the NVH effect on coagulation, postoperative bleeding and allogeneic transfusions is needed.

Methods. Forty patients undergoing cardiac surgery of Coronary Grafting or aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass in the university hospital of Marie Curie were randomized in two groups : control group (n = 20, without NVH) and test group (n = 20, with NVH). Postoperative blood loss, number of transfused blood products, and postoperatives variables were recorded.

Results. According to UDBP « Universal definition of perioperative bleeding » score of Dyke and al, four patients was categorized higher than class 1 in control group and no patient in test group (p = 0.32). After surgery and 24h postop, the total transfusion of RBC was 3 units in group without NVH and 0 unit in group with NVH (p = 0.072). In addition, at 24h postop, the bleeding speed was 19.9 ± 9.8 ml/h, and 24.4 ± 11.8 ml/h in test group (p = 0.088).

Conclusions. NVH is associated with lower RBC transfusion after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Otherwise, there is no significant differences in allogeneic transfusion and postoperative blood loss.

Keywords : Normovolemic hemodilution, transfusion, postoperative bleeding, cardiac surgery, extracorporeal circulation, cardiopulmonary bypass

2. Liste des abréviations

ACT (activated clotting time): Temps de coagulation activé (sec)

ASA : American Society of Anesthesiologists

CEC : Circulation extracorporelle

CED (RBC) : Concentré érythrocytaire déleucocyté (Red blood cells)

ECG : Electrocardiogramme

FEGV : Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)

HNV : Hémodilution normovolémique

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de masse corporelle

KCL : Chlorure de Potassium

NEJM : The New England Journal of Medicine

PAM : Pression artérielle moyenne (mmHg)

PAO₂ : Pression partielle en oxygène

PCO₂ : Pression partielle de gaz carbonique

PFC : Plasma frais congelé

PTT : Temps de prothrombine

RLG : Récupérateur laveur de globules

ROTEM : Thromboélastomètre

SD : Standard deviation (écart-type)

SE : Standard error (erreur type)

SVO₂ : Saturation veineuse en oxygène

TCA (ou APTT) : Temps de céphaline activée (sec)

TEG : Thromboélastogramme

UDPB (Universal definition of perioperative bleeding) : Définition universelle des saignements périopératoire

3. Préambule

Ce mémoire de fin d'études est l'aboutissement de mon parcours dans l'enseignement supérieur. Il a été rédigé afin de remplir les exigences d'obtention du diplôme de Santé publique au sein du département de Médecine de l'Université de Liège. Je le présente afin d'obtenir mon Master en Sciences de la Santé publique à Finalité spécialisée en perfusion. Il s'agit pour moi de conclure mon parcours étudiant et rentrer pleinement dans le secteur professionnel. En effet, une fois ma spécialisation SIAMU terminée, j'ai tout de suite embrayé sur le Master en sciences de la Santé publique. En parallèle, je suis également entré dans le monde du travail en rejoignant le service des soins intensifs de l'Hôpital Saint-Luc de Bouge à Namur. Au cours de ma seconde année de master, j'ai eu l'opportunité de rejoindre l'équipe de chirurgie cardio-thoracique de l'Hôpital universitaire Marie Curie de Charleroi en tant qu'infirmier perfusionniste.

Ce mémoire intitulé « L'effet de l'hémodilution normovolémique sur le saignement postopératoire dans le cadre d'une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle » est présenté en accord avec les connaissances accumulées lors de ma formation universitaire et d'expériences personnelles. Il est articulé sur l'analyse de données quantitatives récoltées de notre activité au service de chirurgie cardiaque. Le processus de recherche et d'écriture de ce mémoire a commencé en mars 2018. La technique d'hémodilution normovolémique qui est utilisée couramment depuis plusieurs années dans le service de chirurgie cardiaque m'a tout de suite intrigué. Il s'agit effectivement d'une technique que je n'avais pas rencontrée durant mes différents stages.

Le projet a été entrepris grâce au soutien du Dr Anne DAPER, anesthésiste référente, et avec l'accord du chirurgien chef de service Dr Badih EL NAKADI. Le service désirait obtenir davantage d'informations cliniques et scientifiques sur les bénéfices de la technique d'hémodilution normovolémique aussi bien en peropératoire qu'en postopératoire afin d'améliorer le processus de prise de décision.

La collecte des données fut longue à entreprendre, nous avons en effet posé des critères d'inclusions assez stricts. Le Dr Anne DAPER et mon collègue Steeve DANGOTTE se sont montrés disponibles et ont pu répondre à mes questions. Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance au Pr Albert Adelin pour m'avoir accordé son expertise pour la partie statistique, pour avoir relu et corrigé mon mémoire. Ses conseils de rédaction m'ont été très précieux. Je souhaite également remercier toutes les personnes qui ont participé au projet ainsi que tous les patients qui ont donné leur consentement afin de participer à cette étude ; sans leur collaboration, la conduite de ce travail aurait été impossible.

4. Introduction

a. Etat de la question, connaissances actuelles, approche théorique et méthodologique

Dès 1946, Les techniques de transfusion sanguine autologue ont progressivement attiré l'attention en raison d'une augmentation des problèmes de sécurité transfusionnelle et de pénurie des produits sanguins. Ces dernières années, avec le développement rapide des techniques de conservation du sang, l'amélioration des techniques de séparation des composants sanguins, la médecine transfusionnelle et une augmentation constante des besoins cliniques, ainsi que des innovations ont permis le développement des transfusions autologues à plus grande échelle (1).

L'hémodilution normovolémique (HNV) est une technique de transfusion autologue qui est apparue au début des années 1970 dans le cadre de la chirurgie cardiaque (2). Cette technique est généralement réalisée après l'induction de l'anesthésie et avant le temps principal de la chirurgie. L'idée est de prélever un certain volume de sang total du patient, de le conserver dans la salle opératoire sur un agitateur à température ambiante, et de le compenser par un volume équivalent de liquide cristalloïde et/ou colloïde. Ce processus permet de diluer le sang du patient, tout en maintenant une normovolémie et une stabilité hémodynamique. L'objectif est de réduire l'hématocrite avant l'acte chirurgical principal en vue de diminuer l'impact des pertes sanguines tout au long de la procédure chirurgicale. Pour que la technique soit pleinement efficace,

un hémocrite bas mais physiologiquement adéquat doit être maintenu pendant le temps chirurgical où les pertes de sang sont attendues. Après quoi, le sang prélevé est rendu au patient quand l'indication de transfusion apparaît ou à la fin de l'intervention chirurgicale (1,3,4).

Idéalement pour que l'HNV réduise efficacement les besoins en transfusion allogénique, le patient doit répondre à 3 critères majeurs :

1. avoir un hémocrite préopératoire relativement élevé ;
2. un volume circulant préopératoire élevé ;
3. un risque de saignement chirurgical important.

Si un de ces 3 paramètres est manquant, l'avantage potentiel de l'HNV sera limité (2).

La technique d'HNV s'est notamment rendue populaire il y a 20–30 ans lorsque le risque de transmission virale était considérablement plus important. A cette époque, certains patients ne souhaitaient plus être transfusés que par leur propre sang. Des techniques similaires à l'HNV comme « la prédonation autologue »¹ ont vu le jour. L'HNV s'est démarquée par son efficacité équivalente, sa simplicité pratique et son absence de coût (5,6). L'HNV permet donc à la fois d'éviter les transmissions infectieuses, de diminuer le besoin et le coût des transfusions, de limiter la pénurie de sang homologe, et surtout d'éviter les erreurs de compatibilités transfusionnelles (7,8). L'HNV peut également être une alternative pour les patients qui n'acceptent pas la transfusion homologue² pour des raisons religieuses, mais aussi pour les patients présentant des anticorps irréguliers, un typage sanguin ABO rare ou présentant d'autres problèmes de compatibilité sanguine (9–12). De plus, avec cette technique, ces patients pourront néanmoins bénéficier en fin de procédure des effets hémostatiques du sang frais total. « L'HNV est la seule méthode qui fournit du sang frais autologue dans laquelle les facteurs de coagulation et la fonction plaquettaire sont rarement affectées et où peu de globules rouges sont perdus » (1).

¹ La prédonation autologue est une technique qui consiste à prélever le sang du patient en différé et de le conserver pendant un laps de temps (quelques jours) avant la procédure chirurgicale. Ce sang est alors re-transfusé au patient durant la chirurgie pour compenser les pertes sanguines (1).

² La transfusion homologue : administration de sang provenant d'un donneur compatible.

Les pertes sanguines peropératoires pour les patients subissant une chirurgie cardiaque sont fréquentes. Ces saignements sont compensés par l'administration de transfusion homologue tels que les concentrés érythrocytaires déleucocytés, le fibrinogène, les plasmas frais congelés et les concentrés plaquettaires (13–15). Les transfusions de concentré érythrocytaire sont administrées chez 52.3% des patients dans le groupe restrictif (< 7.5 g/dl) et 72.6% dans le groupe libéral (< 9.5 g/dl)(16). Or les transfusions sont reconnues pour entraîner des effets délétères à court terme et à plus long terme. Les transfusions homologues augmentent les comorbidités postopératoires qui sont l'insuffisance rénale, les infections cardiaques, les événements neurologiques, les transmissions virales, une intubation prolongée, et la mortalité opératoire (17,18). Les concentrés plaquettaires contiennent une forte proportion de plaquettes activées suite à des lésions pendant le stockage et des médiateurs inflammatoires (18).

La technique d'HNV permet de réduire la perte de globules rouges en diminuant l'hématocrite peropératoire. Par exemple, si la perte sanguine est de 1000 ml et l'hématocrite à 45%, la perte en globules rouges sera de 450 ml. Par contre, si l'hématocrite est de 25% après hémodylution, alors la perte en globules rouges sera de 250 ml et ainsi 200 ml de globules rouges seront épargnés (19,20). Le besoin en transfusions sera diminué (21–24). L'HNV réduit la viscosité du sang pendant la circulation extracorporelle. « Cette diminution de la viscosité du sang semble améliorer le flux sanguin à travers les vaisseaux sténosés et collatéraux du myocarde et contrebalance la réduction de la capacité de transport en oxygène du sang induit par l'hémodylution » (22,25). Avec une viscosité diminuée, les résistances à l'écoulement vont également diminuer et préserver les éléments figurés du sang des phénomènes de cisaillement auxquels le sang est soumis en cours de circulation extracorporelle. La rhéologie³ sanguine est donc améliorée (26).

³ La Rhéologie est une branche de la mécanique qui étudie la résistance des matériaux aux contraintes et aux déformations physiques.

Lors de la circulation extracorporelle, le sang est mis en contact avec des surfaces artificielles dites « biomatériaux⁴». Ces surfaces artificielles ne sont pas identiques aux tissus humains et peuvent être sources de bio-incompatibilité. La circulation extracorporelle n'est toutefois pas la cause unique de bio-incompatibilité, le contact air/sang des aspirations, l'action des médicaments (comme l'héparine ou la protamine), les débris particulaires sont également sources de dysfonction plaquettaire et d'altération de la coagulation. Les répercussions de ces phénomènes s'expriment par l'activation cellulaires des plaquettes, leucocytes, macrophages, des cascades biologiques de la coagulation, du complément, de la fibrinolyse et de la kallikréine-kinine (27). En effet, la circulation extracorporelle diminue de moitié le nombre de plaquettes. Celle-ci altère aussi la fonction plaquettaire et diminue les facteurs de coagulation (28–30). Le sang collecté lors de l'HNV va donc préserver les globules rouges des dommages au cours de la circulation extracorporelle et améliorer la coagulation avec la possibilité de ré-administrer le sang frais total contenant les plaquettes et les facteurs de coagulation (31). Ce sang sera préservé également de l'altération causée par les aspirations de cardiectomie et l'activation cellulaire. L'HNV va permettre de préserver un volume de sang à la fois de la circulation extracorporelle (activation de la voie intrinsèque) et de l'acte chirurgical (activation de la voie extrinsèque).

L'hémodilution normovolémique est recommandée comme stratégie d'épargne sanguine pendant la chirurgie cardiaque, mais l'effet bénéfique du sang collecté et le degré d'HNV sont encore controversés. Par conséquent, une meilleure compréhension de l'effet de cette technique pendant la chirurgie cardiaque est nécessaire.

⁴ Un biomatériau est un matériau non viable, d'origine naturelle ou artificielle, utilisé dans l'élaboration de dispositifs médicaux destinés à être mis en contact des tissus biologiques (27).

b. Objectifs du travail

Question de recherche : « L'effet de l'hémodilution normovolémique sur le saignement postopératoire dans le cadre d'une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) ? »

L'étude à laquelle les patients vont participer a pour but d'évaluer l'influence de l'HNV utilisée habituellement dans notre centre de chirurgie cardiaque sur les saignements postopératoires. Le but est de limiter les saignements et d'observer si l'HNV utilisée lors de l'intervention a une influence positive ou négative sur les saignements postopératoires des patients.

L'hypothèse est que l'hémodilution normovolémique va diminuer les saignements postopératoires et éviter le recours à la transfusion homologue après une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle.

L'objectif principal est donc d'évaluer l'influence de la transfusion autologue peropératoire par hémodilution normovolémique sur les saignements postopératoires et d'évaluer le taux de transfusion après une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle.

L'objectif secondaire de l'étude est d'observer l'impact de l'hémodilution normovolémique sur la morbidité et la mortalité des patients opérés d'une chirurgie cardiaque au sein de notre institution.

5. Matériel et méthodes

a. Type d'étude

Il s'agit d'une étude clinique expérimentale, monocentrique, contrôlée, randomisée, et non aveugle. Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité d'éthique de l'Hôpital Marie Curie et du Comité d'éthique Hospitalo-Facultaire Universitaire Liège (Référence : B707201939087). L'équipe de recherche est composée du Docteur Anne DAPER, anesthésiste référente cardiaque au CHU Marie Curie de Charleroi, investigateur et promoteur de l'étude, et de M. Adrien PONCELET, perfusionniste et co-investigateur, et membre de l'équipe des perfusionnistes du service de chirurgie cardiaque de Marie Curie à Charleroi.

b. Population étudiée

Quarante patients devant bénéficier d'une chirurgie de pontages coronaires ou d'un remplacement de valve aortique au Centre Hospitalier Universitaire de Marie Curie ont participé à cette étude. Ils ont été randomisés en deux groupes : pour vingt d'entre eux (groupe « expérimental »), une hémodilution normovolémique a été réalisée, pour les vingt autres (groupe « contrôle »), aucune hémodilution normovolémique n'a été réalisée. La randomisation des sujets successifs a été effectuée sur base d'enveloppes scellées contenant le groupe attribué.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Hémoglobine
 - > 12 g/dl chez les femmes
 - > 13 g/dl chez les hommes

Le taux en hémoglobine pris en compte est celui de la biologie préopératoire et de la première gazométrie réalisée en salle d'opération.
- Coagulation normale (dans les normes institutionnelles)
 - Plaquettes ($150 - 410 \times 10^3/\text{mm}^3$)
 - Fibrinogène (2.00 – 4.50 g/l)
 - TCK (TCA) (28.0 – 40.0 sec)
 - Temps prothrombine (PTT) (70 – 120 %)
- Arrêt du traitement anticoagulant avant l'intervention

- Plavix : stoppé 5 jours avant
- Brilique (Ticagrelor) : stoppé 7 jours avant
- Asaflow : toléré
- Types d'intervention : Pontage coronaire et remplacement valvulaire aortique
- Obtention du consentement éclairé du patient par écrit

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Chirurgie complexe
- Pathologies liées à la coagulation (pathologie hépatique, déficit en facteurs de coagulation, ...)
- Taux de plaquettes < à 150.000/mm³
- Insuffisance rénale⁵ (créatinine > 2.0 mg/dl)
- Intervention cardiaque en urgence
- Chirurgie cardiaque de ré-intervention
- Poids
 - < 60 kg chez les hommes et chez les femmes.
 - > 120 kg chez les hommes et chez les femmes.

A posteriori, les patients présentant un rebond en héparine seront exclus de l'étude pour ne pas introduire de biais dans la récolte des saignements postopératoires.

- Rebond en héparine⁶ : s'observe par un TCA (temps de céphaline activé) anormal avec un saignement diffus dans les drains thoraciques et au niveau des pansements survenant dans les 2 heures postopératoires jusqu'à 18 heures postopératoires (32).

Les patients qui participent à l'étude sont sélectionnés sur base d'acceptation par écrit d'un consentement éclairé. Il s'agit donc d'un échantillonnage sur base volontaire.

⁵ Insuffisance rénale : défaillance des fonctions glomérulaires et tubulaires dû à des agresseurs isolés ou plus souvent multiples. Elle est identifiée par l'élévation du taux de créatinine sérique, urée sérique, des désordres hydro-électrolytiques ou acido-basiques. (49)

⁶ Rebond en héparine (heparin rebound) : réapparition d'une hypocoagulabilité du sang après avoir réalisé une neutralisation adéquate de l'héparine (32).

c. Paramètres étudiés et outils de collecte des données

Volume prélevé lors de l'hémodilution normovolémique

Le volume prélevé lors de l'hémodilution normovolémique est un paramètre primordial qu'il convient d'ajuster en fonction du sexe (homme, femme) et du poids (kg) du patient. Il est démontré qu'un prélèvement pré-CEC de 30% du volume sanguin total n'est en aucun cas délétère pour la capacité de transport en oxygène des patients (33–35). Néanmoins, nous avons décidé de restreindre le volume de sang prélevé à 15% car il s'agit majoritairement de patients atteints de maladie coronarienne. Le volume prélevé correspond donc à 15% du volume sanguin total du patient afin que la baisse d'hématocrite n'induisse pas d'ischémie (33). Il existe plusieurs méthodes pour mesurer le volume sanguin, mais celles-ci sont toutes fastidieuses dans la pratique clinique courante. La valeur moyenne du volume sanguin indexé chez les adultes de poids normal est de 70 ml/kg pour les hommes et de 60 ml/kg pour les femmes (36). Le degré d'hémodilution en cours de circulation extracorporelle a récemment été identifié comme un facteur de risque d'insuffisance rénale après la chirurgie cardiaque (37). C'est pourquoi, l'hématocrite cible en cours de circulation extracorporelle est maintenu au-dessus de 20% (38–40).

Classification des saignements postopératoires

Le paramètre secondaire essentiel dans l'étude est un outil validé nécessaire pour classer les saignements postopératoires (13).

Table 1. Classification des saignements selon l'UDPB de Dyke et al

Classe UDPB	Fermeture Sternale retardée	Quantité drain 12h (ml)	CED (U)	PFC (U)	C. Plaq (U)	Cryo	CCP	rFVIIa	Reprise
0 (insignifiant)	Non	<600	0*	0	0	Non	Non	Non	Non
1 (faible)	Non	601-800	1	0	0	Non	Non	Non	Non
2 (modéré)	Non	801-1000	2-4	2-4	Oui	Oui	Oui	Non	Non
3 (sévère)	Oui	1001-2000	5-10	5-10	N/A	N/A	N/A	Non	Oui
4 (massif)	N/A	>2000	>10	>10	N/A	N/A	N/A	Oui	N/A

C.plaq : concentré plaquettaire ; Cryo : cryoprécipité⁷ ; CCP : concentré de complexe prothrombinique ; rFVIIa : facteur VII activé recombinant ; N/A : non applicable ; * : correction de l'anémie préopératoire ou de l'hémodilution, le nombre de CED utilisé doit être seulement comptabilisé dans l'UDPB s'il est accompagné d'autres signes de saignements périopératoire (Reproduit selon Dyke et al)

Les saignements postopératoires sont fréquents (2-10%) chez les patients subissant une chirurgie cardiaque ; cependant la définition des saignements postopératoires est variable et manque de standardisation (41). Notre choix s'est porté sur une échelle classifiant les saignements postopératoires en cinq catégories (insignifiant, faible, modéré, sévère, massif)(13). Le but est de décrire avec précision et de quantifier les saignements afin de faciliter l'interprétation de notre étude.

L'échelle observe les saignements postopératoires sur une durée de 12 heures. Toutefois, notre observation des saignements postopératoires a été étendue jusqu'au

⁷ Cryoprécipité : est réalisé à partir de plasma frais congelé et décongelé à plusieurs reprises dans un laboratoire pour produire une source de facteurs de coagulation concentrés, y compris le facteur VIII, le facteur de Von Willebrand et du fibrinogène.

retrait des drains. L'échelle observe également l'administration des différents types de transfusion. Le contrôle de leur administration s'est effectué dans une rubrique informatique intitulée « traçabilité des transfusions » déjà présente dans l'institution. La transfusion de globules rouges s'est faite en fonction de la clinique du patient ou si le taux en hémoglobine est inférieur à 8.0 g/dl. La transfusion de plasma frais et de plaquettes a été effectuée selon l'algorithme institutionnel. En fonction du type de saignement post-opératoire, on a transfusé quatre unités de plasma frais si la numération plaquettaire était normale et que le PTT (temps de Quick) et l'aPTT (temps de céphaline activée) étaient 1,5 fois supérieurs à la normale ; des plaquettes si le taux était inférieur à 70.000/mm³ et si la coagulation était normale. Lorsque le saignement était supérieur à 400 ml/h, on a procédé à une chirurgie de ré-intervention. La fermeture sternale retardée « *delayed sternal closure* » repris dans l'échelle se définit par le fait de quitter la salle opératoire tandis que le sternum n'est pas refermé.

L'application de cette échelle requiert un recensement des transfusions commençant une fois la fermeture sternale réalisée.

Si les différentes valeurs reprises dans les rubriques de la Table de Dyke et al ne coïncident pas entre elles et se rapportent à différentes classifications des saignements, c'est la classification la plus alarmante qui a été prise en compte. Par exemple, un patient ayant des drains thoraciques dont la quantité de sang est 700 ml après 12 heures et ayant reçu des plaquettes, peut être classifié de différentes façons. Le patient sera intégré dans la classe 1 (faible) puisque la quantité de sang dans les drains thoraciques est entre 601 et 800 ml, mais également dans la classe 2 (modéré) puisqu'il/elle aura reçu des plaquettes. Dans ce cas, le patient sera attribué à la classe la plus alarmante : la classe 2 (modéré).

d. Anesthésie et CEC

La prise en charge anesthésique et chirurgicale des patients est identique dans les deux groupes, et conforme aux habitudes du service :

Pose d'une voie veineuse périphérique, une voie centrale 3 voies en jugulaire interne droite ou sous-clavière droit, un cathéter artériel fémoral (ou radial) gauche, sondage vésical.

Anesthésie intraveineuse et gaz halogénés.

Antibiothérapie selon le schéma habituel.

De l'acide tranexamique est administrée de façon prophylactique ou curative à raison d'un bolus de 12 mg/kg et un entretien de 6 mg/kg/h tout au long de l'intervention avec un maximum de 50 mg/kg au total. La dose est diminuée de moitié si une insuffisance rénale est objectivée ($< 40 \text{ ml/min/m}^2$ de filtration glomérulaire).

Une anticoagulation complète est obtenue par l'injection de 400 UI/kg d'héparine non fractionnée pour obtenir un ACT supérieur à 480 sec, valeur cible maintenue pendant toute la CEC par injection complémentaire éventuelle d'héparine.

Le circuit de CEC comprend un oxygénateur à fibres creuses avec réservoir veineux de cardiectomie ouvert et une pompe centrifuge. Le « *priming* » qui sert à amorcer (« purger ») le circuit de CEC est composé d'un litre de cristalloïde (Plasmalyte) et de 500 ml de solution Colloïde (Isogélo).

Les aspirations sont récoltées dans le réservoir du RLG (récupérateur laveur de globules rouges) pour les pontages coronaires et dans le réservoir de cardiectomie pour les remplacements valvulaires aortiques.

Selon le protocole institutionnel, nous travaillons en hypothermie modérée (la température des patients est maintenue à 34°C durant la circulation extracorporelle).

La protection myocardique est assurée par une solution froide (4°C) de cardioplégie⁸ antérograde. Il s'agit d'une cardioplégie mixte composée en proportion égale de sang, détourné du réservoir de cardiectomie, et d'une solution cristalloïde, avec addition de 60 mEq de KCl, 60 mEq de chlorure de magnésium et 20 ml de bicarbonate de sodium 8.4%. Le volume total de la première injection de cardioplégie est de 500 ml. Ensuite, des doses de 200 ml sont renouvelées toutes les 20 minutes.

Les circuits de disposables utilisés sont :

- FUSION[®], Medtronic, USA
- HORIZON[®], EUROSET, Italie

Le débit de perfusion maintenu pendant la CEC correspond à un index entre 2.4 L et 3 L/m²/min en fonction de l'hémodynamique et de la SVO2 du patient.

Des drogues vasoactives peuvent être utilisées pour maintenir une PAM entre 50 et 70 mmHg. La PaO2 est maintenue entre 180 et 200 mmHg, la PCO2 entre 35 et 45, le pH entre 7.35 et 7.45. Un RLG est utilisé à chaque procédure. Une fois la circulation extracorporelle « sevrée », l'héparine est antagonisée par de la protamine à raison de 1mg pour 100 unités de la dose initiale d'héparine.

⁸ Cardioplégie : solution permettant l'arrêt de l'activité myocardique dans le but de permettre le travail chirurgical. (50)

e. La procédure institutionnelle de prélèvement par HNV

Avant l'initiation de la circulation extracorporelle et une fois l'ACT > 480 sec, le volume de sang de l'HNV est prélevé sur la ligne veineuse dans un sac gradué. Ce sang hépariné est prélevé et remplacé par du liquide de « priming » afin de conserver une pression artérielle moyenne suffisante (PAM > 60 mmHg) et un électrocardiogramme normal. Tout au long de la procédure chirurgicale sous circulation extracorporelle, les patients reçoivent également du Plasmalyte (cristalloïde) comme solution de remplissage.

Le volume de sang prélevé est conservé à température ambiante sur un agitateur. Nous stockons la poche systématiquement au même endroit et nous veillons à étiqueter celle-ci afin de prévenir les erreurs de traçabilité. Le volume de sang prélevé est rendu au patient lors du réchauffement de la CEC. Ce sang prélevé est administré directement au niveau du réservoir de cardiectomie endéans les quatre heures afin d'éviter tout risque infectieux.

Si en cours de circulation extracorporelle, l'hématocrite est inférieur à 20%. Alors une partie ou la totalité du sang prélevé est ré-administré dans le but d'atteindre au minimum un hématocrite de 20%. L'objectif est de préserver le sang prélevé de l'intervention, sans toutefois causer une anémie peropératoire.

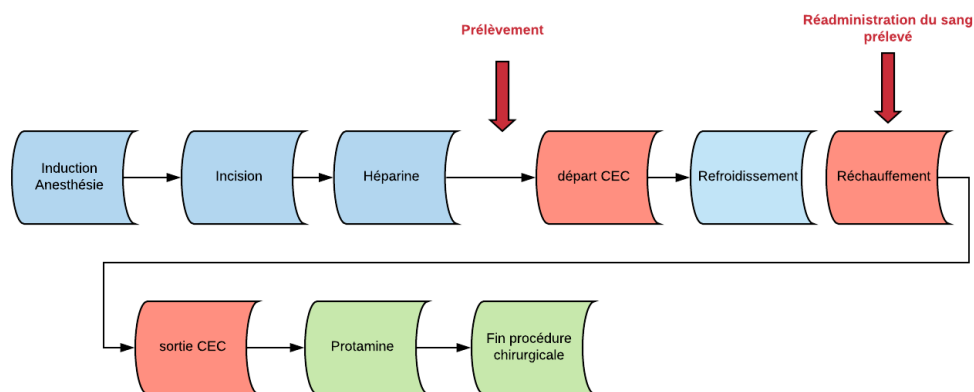


Figure 1 : échelle chronologique du prélèvement par HNV

f. Paramètres étudiés

Une collecte des données a été réalisée dans un tableau Excel, protégé par un mot de passe et un cryptage du disque dur. Pour chaque patient, un numéro unique est attribué afin de garantir son anonymat. Ce fichier est complété par les perfusionnistes après chaque intervention et durant les jours post-opératoires.

Les variables suivantes ont été collectées et analysées.

Age (années), poids (kg), taille (cm), genre (homme/femme), surface corporelle (m²), indice de masse corporelle (IMC, kg/m²), score ASA, FEGV préopératoire (%), type d'intervention (pontages coronaires/ remplacement valvulaire aortique), le total d'héparine/protamine administrée, le volume d'HNV (réel et souhaité en ml), PAM (mmHg), interruption éventuelle de la procédure d'HNV (si déstabilisation hémodynamique ou ECG modifié), durée de CEC (min), durée de clampage aortique (min), durée de réchauffement patient (min), volume de liquide de remplissage (ml), la diurèse (ml), l'hémofiltration (ml), durée d'hospitalisation (jours), durée de séjour à l'USI (h), la durée d'intubation (h), les reprises pour saignements, décaillotages, tamponnades, la quantité de sang récupérée par le RLG (ml), l'hématologie et l'hémostase, la transfusion de produits sanguins, la quantité de sang dans le système de drainage thoracique (ml), et la vitesse des saignements postopératoires (ml/h).

6. Méthodes statistiques

L'analyse statistique des données de l'étude porte sur un nombre important de variables dont certaines ont été suivies au cours du temps. Il convient de dissocier les 3 étapes d'observations de l'étude : (1) période préopératoire, (2) période peropératoire, et (3) période postopératoire.

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne et d'écart-type (SD) pour les variables quantitatives. La médiane, l'écart interquartiles (IQR), le minimum et le maximum ont aussi été calculés. Dans le cas de variables catégorisées, le nombre et le pourcentage de patients ont été déterminés pour chaque catégorie. Les distributions des données ont été illustrées graphiquement par la méthode du Boxplot et des diagrammes des fréquences. Une transformation logarithmique a été appliquée aux données de saignements postopératoires car leur distribution est dissymétrique à droite.

Pour comparer les moyennes des deux groupes, contrôle et expérimental, on a eu recours au test t de Student et au test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Le test du chi-carré et le test exact de Fisher ont été utilisés pour la comparaison de proportions. L'évolution des données de saignement mesurées au cours du temps est illustrée en reportant sur un graphique en échelle logarithmique la moyenne de la variable à chaque temps et son erreur type (SE). La méthode des modèles linéaires à effets mixtes (fixe et aléatoire) a permis d'analyser les données longitudinales en fonction du temps et du traitement appliqué en tenant compte de la variabilité des évolutions individuelles des patients. Le modèle le plus général comportait comme facteur aléatoire « le patient » et comme facteurs fixes « le temps (t) » et « le groupe (contrôle ou expérimental) ». Un facteur « temps au carré (t^2) » a été ajouté pour tenir compte d'une évolution quadratique des saignements. Enfin les interactions « t x groupe » et « t^2 x groupe » ont également été prises en compte pour mettre en évidence d'éventuelles évolutions différentes entre patients contrôles et expérimentaux.

Les résultats ont été considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5% ($P < 0.05$). Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS (version 9.4) et R (version 3.2.3).

Dans la suite, on désignera par HNV0 le groupe contrôle (sans la technique d'hémodilution normovolémique) et par HNV1 le groupe expérimental (avec la technique d'hémodilution normovolémique).

7. Résultats

a. Caractéristiques préopératoires

En réalité, 42 patients ont accepté de participer à l'étude mais seulement 40 ont été enrôlés. En effet un sujet a été exclu car le Brilique⁹ n'avait pas été stoppé suffisamment longtemps à l'avance et un autre n'a pas été pris en compte car il avait donné son consentement à deux études simultanément.

Les caractéristiques préopératoires des patients sont décrites dans la Table 2. On note une parfaite homogénéité des deux groupes HNV0 et HNV1, à l'exception de l'hématocrite pré-CEC¹⁰. En effet, alors que l'hématocrite de la prise de sang préopératoire était comparable, respectivement 43 ± 3.1 % dans le groupe HNV0 et 43 ± 3.0 % dans le groupe HNV1 ($p = 0.61$), l'hématocrite pré-CEC était plus élevée dans le groupe avec HNV que dans celui sans HNV (41 ± 4.3 % vs. 38 ± 3.5 %, $p = 0.018$). Notons que l'hémoglobine pré-CEC était aussi légèrement plus élevée dans le groupe avec HNV mais de manière non significative ($p=0.060$).

⁹ Brilique : est un antiagrégant plaquettaire indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques lors de syndrome coronarien aigu ou chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde datant de minimum 12 mois et associé à un autre facteur cardiovasculaire.

¹⁰ Pré-CEC = 1ère gazométrie en salle opératoire

Table 2. Caractéristiques préopératoires des patients des deux groupes sans hémodilution normovolémique (HNV0) et avec hémodilution normovolémique (HNV1)

Variable	Catégorie	HNV0 N=20	HNV1 N=20	P-value
Type d'intervention	PAC	14 (70.0)	15 (75.0)	0.72
	Valve aortique	6 (30.0)	5 (25.0)	
Nombre de pontages	2	1 (7.1)	2 (13.3)	0.12
	3	9 (64.3)	5 (33.3)	
	4	2 (14.3)	7 (46.7)	
	5	2 (14.3)	0 (0.0)	
	6	0 (0.0)	1 (6.7)	
Sexe	Homme	17 (85.0)	19 (95.0)	0.29
	Femme	3 (15.0)	1 (5.0)	
Age (années)		64 ± 9.1	67 ± 10	0.30
Taille (m)		1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.05	0.64
Poids (kg)		84 ± 17	82 ± 13	0.60
IMC (kg/m ²)		29 ± 5.3	28 ± 5	0.49
Surface corporelle (m ²)		1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.1	0.96
Score ASA	2	4 (20.0)	2 (10.0)	0.38
	3	16 (80.0)	18 (90.0)	
FEGV (%)		59 ± 13.4	57 ± 12.8	0.64
Diabète	Oui	18 (90.0)	13 (65.0)	0.058
	Non	2 (10.0)	7 (35.0)	
Hypertension	Oui	4 (20.0)	6 (30.0)	0.47
	Non	16 (80.0)	14 (70.0)	
HTC (%)		43 ± 3.1	43 ± 3	0.61
Hb (%)		14 ± 0.9	14 ± 1.1	0.94
HTC Pré-CEC (%)		38 ± 3.5	41 ± 4.3	0.018
Hb Pré-CEC (%)		13 ± 1.0	14 ± 1.2	0.060
Plaquettes (10 ³ /mm ³)		232 ± 57	224 ± 39	0.63
Fibrinogène (g/L)		17 ± 3.7	17 ± 3.7	0.77
TCA (sec)		33 ± 2.3	33 ± 2.8	0.91

IMC : Indice de masse corporelle ; FEGV : fraction d'éjection du ventricule gauche ; HTC : hématocrite ; Hb : hémoglobine ; TCA : temps de céphaline activée.

b. Comparaison des caractéristiques peropératoires

Elle consiste à comparer les deux groupes pour chaque variable liée à l'intervention elle-même afin de voir s'il y a des différences. Cette analyse porte sur les variables suivantes :

- Durée de CEC (min)
- Durée de clampage aortique (min)
- Temps de réchauffement du patient (min)
- Le volume d'HNV
- Volume de remplissage (ml)
- Diurèse per-CEC (ml)
- Quantité de sang récupéré par le RLG (ml)
- Hémoglobine (g/dl), hématocrite (%) minimum en cours de CEC

Comme le montre la Table 3, les durées de CEC, de clampage aortique et de réchauffement sont comparables dans les deux groupes. La quantité de sang récupéré dans le RLG, le volume de remplissage total et la diurèse en cours de CEC sont également similaires pour les deux groupes.

Le minimum de l'hémoglobine observé au cours de la CEC tend à être plus bas dans le groupe avec HNV que dans le groupe contrôle sans HNV (8.8 ± 1.0 g/dl vs. 9.4 ± 1.1 g/dl, $p = 0.062$). Il en est de même pour le minimum d'hématocrite (20.2 ± 2.9 % vs. 22.3 ± 3.7 %, $p = 0.059$).

Pour le groupe expérimental, le volume d'HNV réel s'est avéré significativement moins important que le volume souhaité, respectivement 634 ± 166 ml contre 853 ± 138 ml ($p < 0.0001$).

Notons enfin que la procédure n'a pu être réalisée complètement dans 13 (65 %) des 20 cas, spécifiquement 12 cas pour perturbation hémodynamique et 1 cas pour ECG modifié.

Table 3. Caractéristiques peropératoires des patients des deux groupes sans hémodilution normovolémique (HNV0) et avec hémodilution normovolémique (HNV1)

Variable	Catégorie	HNV0 N=20	HNV1 N=20	P-value
Temps CEC (min)		116 ± 25.0	108 ± 29.5	0.32
Temps clampage aorte (min)		96.7 ± 20.2	87.5 ± 25.9	0.22
Temps réchauffement patient (min)		39.1 ± 12.0	38.9 ± 9.60	0.97
Température patient sortie salle op (°C)		36.6 ± 0.29	36.4 ± 0.28	0.07
Volume cardioplégie (ml)		1101 ± 227	1062 ± 270	0.63
Volume cristalloïde (ml)		2503 ± 1201	2893 ± 1110	0.29
Volume colloïde (ml)		50.0 ± 154	100 ± 205	0.39
Diurèse CEC (ml)		329 ± 174	334 ± 193	0.95
Hb minimum CEC (g/dl)		9.4 ± 1.2	8.8 ± 1.0	0.062
HTC minimum CEC (%)		22.3 ± 3.7	20.2 ± 2.9	0.059
Volume RLGR (ml)		426 ± 151	480 ± 220	0.37
Volume sang hépariné récupéré CEC (ml)	0 600 650	18 (90.0) 1 (5.0) 1 (5.0)	19 (95.0) 1 (5.0) 0 (0.0)	0.60
Dobutamine	Non Oui	18 (90.0) 2 (10.0)	17(85.0) 3 (15.0)	0.63
Noradrénaline	Non Oui	11 (55.0) 9(45.0)	11 (55.0) 9 (45.0)	1.00
Hémofiltration	Non Oui	18 (90.0) 2 (10.0)	20 (100.0) 0 (0.0)	0.15
Volume souhaité (ml)		869 ± 195	853 ± 138	0.77
Volume réel (ml)		NA	634 ± 166	NA
Volume rendu (ml)		NA	583 ± 198	NA

HTC : hématoците ; Hb : hémoglobine ; RLGR : récupérateur laveur de globules rouges ; volume rendu : volume compensatoire (cristalloïde) du prélèvement de sang

c. Comparaison des groupes au niveau postopératoire

L'analyse des données postopératoires consiste à comparer les deux groupes pour chaque variable mesurée après l'opération et voir s'il y a des différences. Cette analyse porte d'abord sur les variables suivantes :

- Durée d'hospitalisation (jours)
- Durée aux soins intensifs (heures)
- Durée d'intubation (heures)
- Survie à 30 jours
- Reprise des patients en salle opératoire

Les durées d'hospitalisation, de séjour aux soins intensifs et d'intubation sont comparables dans les deux groupes. On n'observe aucun décès à 30 jours chez les patients de l'étude. Quant au nombre de reprise des patients en salle d'opération, si aucun cas n'est noté dans le groupe expérimental, on répertorie deux cas pour tamponnade et médiastinite dans le groupe contrôle sans HNV (Table 4).

Table 4. Caractéristiques des patients des deux groupes sans hémodilution normovolémique (HNV0) et avec hémodilution normovolémique (HNV1) au niveau postopératoire

Variable	Catégorie	HNV0 N=20	HNV1 N=20	P-value
Durée d'hospitalisation (j)		9.5 ± 5.2	8.4 ± 3.7	0.42
Séjour USI (h)		48.0 ± 34.6	42.9 ± 25.0	0.60
Durée intubation (h)		8.5 ± 4.0	8.4 ± 6.5	0.95
Reprise patient	Non	18 (90.0)	20(100.0)	0.15
	Oui	2 (10.0)	0 (0.0)	
Survie à 30 jours	Oui	20 (100.0)	20 (100.0)	1.00

L'analyse statistique porte ensuite sur l'évolution des variables suivies au cours du temps pendant la période postopératoire, c'est-à-dire :

- les saignements postopératoires à 12h selon la classification de Dyke et al.
- les saignements postopératoires jusqu'à 48h
- l'hématologie (hémoglobine, hématocrite, plaquettes, fibrinogènes, TCA)
- l'administration de transfusions (CED, plaquettes, PFC).

Classification des saignements UDPB selon Dyke et al

La classification des saignements à 12h postop selon l'échelle UDPB de Dyke basée uniquement sur la quantité récoltée montre que dans le groupe sans HNV, 16 patients sont dans la classe 0, trois dans la classe 1 et un dans la classe 3. Dans le groupe avec HNV, 16 patients sont repris dans la classe 0 et 4 dans la classe 1. Si on prend en compte les transfusions et les reprises, la distribution des patients dans les 5 classes de sévérité est la même dans les deux groupes, même si dans le groupe contrôle, on trouve 4 patients dans des classes supérieures à la classe 1 et aucun dans le groupe expérimental ($p=0.32$) (voir Table 5 et Figure 2).

Table 5: Comparaison des groupes contrôle (HNV0) et expérimental (HNV1) sur base des quantités de saignements postopératoires à 12h selon la classification (UDPB) de Dyke et al

Saignements	Classe	HNV0 N=20	HNV1 N=20	P-value Fisher exact
Drains à 12h (ml)	0 insignifiant	16 (80.0)	16 (80.0)	1.00
	1 faible	3 (15.0)	4 (20.0)	
	2 modéré	0 (0.0)	0 (0.0)	
	3 sévère	1 (5.0)	0 (0.0)	
	4 massif	0 (0.0)	0 (0.0)	
UDPB	0 insignifiant	12 (60.0)	15 (75.0)	0.32
	1 faible	4 (20.0)	5 (25.0)	
	2 modéré	2 (10.0)	0 (0.0)	
	3 sévère	2 (10.0)	0 (0.0)	
	4 massif	0 (0.0)	0 (0.0)	

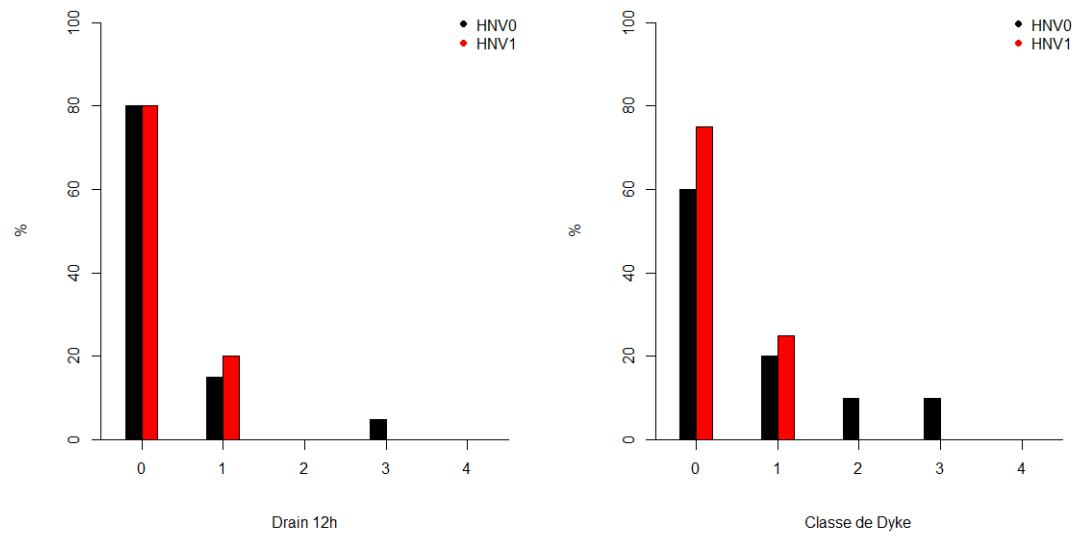


Figure 2 : Graphique de la classification des saignements selon l'échelle UDPB de C. Dyke. Drain 12h : classification des saignements postopératoires du système de drainage thoracique endéans les 12 heures selon UDPB (0=insignifiant, 1=faible, 2=modéré, 3=sévère, 4=massif)

Evolution de l'hématologie en postopératoire

Il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes contrôle et expérimental aussi bien pour l'hématocrite, l'hémoglobine, la numération plaquettaire, le fibrinogène et le TCA (Table 6). La variation d'hématocrite est représentée à la Figure 3. Dans les deux groupes, la valeur de l'hématocrite décroît dès le départ en CEC et reste diminuée après la chirurgie. L'hémoglobine chute très légèrement jusqu'à 48h mais reste la même dans les deux groupes. A la sortie de la salle d'opération, elle vaut 11.4 ± 1.5 g/dl dans la groupe HNV0 et 11.3 ± 1.0 g/dl dans le groupe HNV1 ($p=0.79$). A 48h, elle diminue à 10.6 ± 1.1 g/dl dans la groupe HNV0 et 10.3 ± 1.1 g/dl dans le groupe HNV1 ($p=0.21$). La numération plaquettaire est illustrée à la Figure 4. Pour les deux groupes, elle diminue pendant et après la CEC. Cette diminution persiste 48 heures après l'intervention.

Table 6: Comparaison de l'évolution des paramètres hématologiques dans les 48h postopératoires entre les groupes contrôle (HNV0) et expérimental (HNV1)

Variable	Temps	HNV0 N=20	HNV1 N=20	P-value
HTC (%)	Sortie salle op	33.1 ± 4.0	33.0 ± 3.1	0.48
	24h postop	35.6 ± 2.7	35.0 ± 3.3	0.51
	48h postop	31.8 ± 3.2	30.6 ± 3.3	0.14
Hb (g/dl)	Sortie salle op	11.4 ± 1.5	11.3 ± 1.0	0.44
	24h postop	12.0 ± 0.96	11.8 ± 0.99	0.44
	48h postop	10.6 ± 1.1	10.3 ± 1.1	0.21
Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	Sortie salle op	148 ± 45.7	155 ± 45.2	0.62
	24h postop	182 ± 44.7	186 ± 40.7	0.44
	48h postop	166 ± 41.9	155 ± 37.0	0.38
Fibrinogène (g/L)	Sortie salle op	2.45 ± 0.53	2.32 ± 0.55	0.61
	24h postop	3.80 ± 0.49	3.70 ± 0.80	0.81
	48h postop	5.39 ± 0.77	5.62 ± 1.08	0.47
TCA (sec)	Sortie salle op	36.2 ± 4.9	36.0 ± 4.3	0.96
	24h postop	34.5 ± 3.2	34.6 ± 3.0	0.94
	48h postop	38.7 ± 4.8	39.9 ± 3.4	0.40

HTC hématocrite ; Hb hémoglobine ; TCA temps de céphaline activée

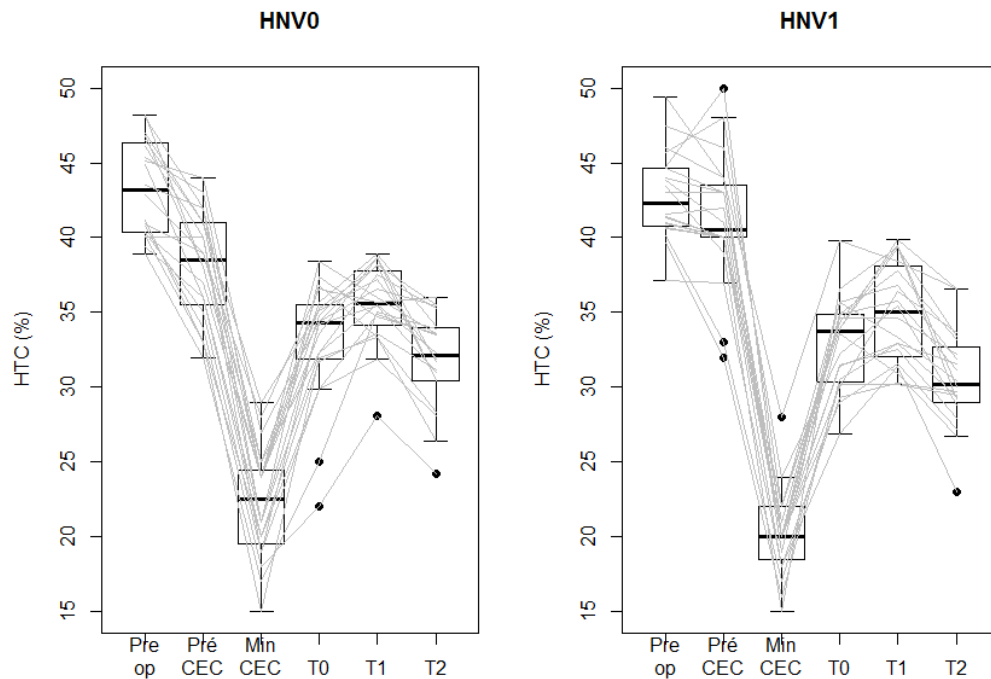


Figure 3: Variation de l'hématocrite avant, pendant et après la circulation extracorporelle. Préop : préopératoire ; pré-CEC : avant le départ en CEC ; Min CEC : valeur la plus basse en cours de CEC ; T0 : à la sortie de salle opératoire ; T1 : à 24 heures postopératoires ; T2 : à 48 heures postopératoires. HNV0 groupe contrôle ; HNV1 groupe expérimental

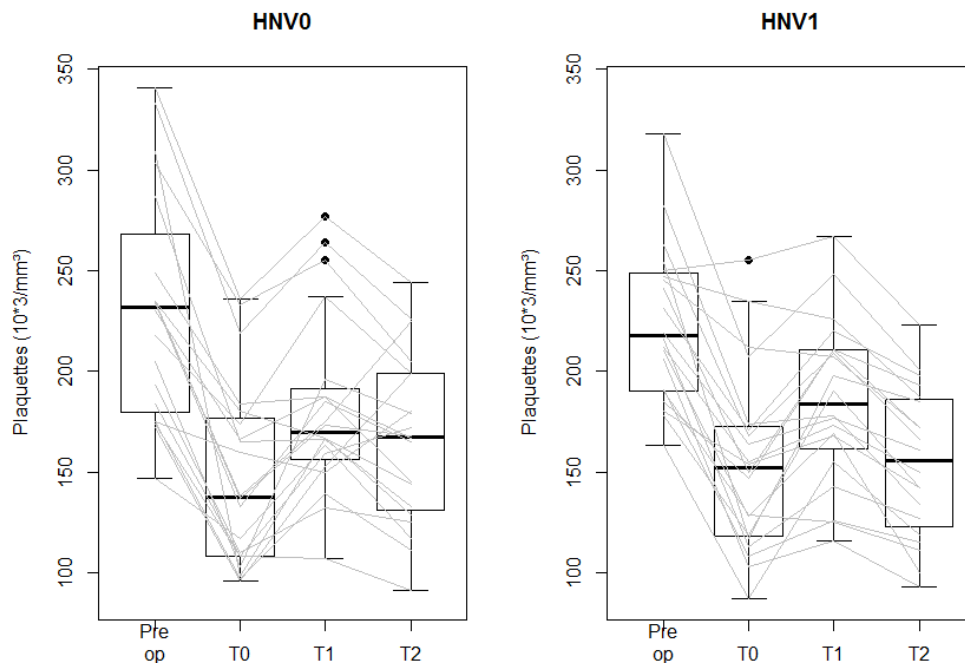


Figure 4 : Variation de la numération plaquettaire avant, pendant et après la circulation extracorporelle. Préop : préopératoire ; T0 : à la sortie de salle opératoire ; T1 : à 24 heures postopératoires ; T2 : à 48 heures postopératoires ; HNV0 groupe contrôle ; HNV1 groupe expérimental

Administration des transfusions (CED, Plaquettes, PFC)

Bien que le nombre d'unités transfusées de CED soit sensiblement plus important dans le groupe contrôle sans HNV, la différence n'est pas significative (Table 7). A la sortie de salle opératoire et à 24 heures postopératoire, le nombre total de transfusion de CED était de 3 unités dans le groupe sans HNV et de 0 unité dans le groupe avec HNV ($p = 0.072$). Pour chacun des deux groupes, aucun des patients n'a été transfusé en plaquettes, en plasma frais congelé et en fibrinogène.

Table 7: Administration des transfusions dans les deux groupes de l'étude, contrôle (HNV0) et expérimental (HNV1)

Variable	Catégorie ou Nombre	HNV0 N=20	HNV1 N=20	P-value
Transfusion	Non	16 (80.0)	19 (95.0)	0.15
	Oui	4 (20.0)	1 (5.0)	
Admin CED (U) T0	0	17 (85.0)	20 (100.0)	0.072
	1	3 (15.0)	0 (0.0)	
Admin CED (U) T1	0	17 (85.0)	20 (100.0)	0.072
	1	3 (15.0)	0 (0.0)	
Admin CED (U) T2	0	16 (80.0)	19 (95.0)	0.32
	1	3 (15.0)	1 (5.0)	
	2	1 (5.0)	0 (0.0)	

CED : concentré érythrocytaire déleucocyté ; T0 : à la sortie de salle opératoire ; T1 : après 24heures en postopératoire ; T2 : après 48heures en postopératoire

Saignements postopératoires (ml) et cinétiques des saignements (ml/h)

La Figure 5 illustre les quantités cumulées de saignements dans les groupes contrôle (courbe noire) et expérimental (courbe rouge) sur une échelle logarithmique. On constate (1) que l'évolution n'est pas linéaire mais de type quadratique (correspondant au ralentissement en fin de suivi), (2) que les deux courbes sont parfaitement superposées. Chaque point de la courbe correspond à la moyenne affectée d'une marge de précision statistique qui est son erreur type (SE). L'application d'un modèle linéaire à effets mixtes aux données confirme que la courbe est de type quadratique croissante (termes t et t^2 très significatifs, $p < 0.0001$), qu'il n'y a pas de différence entre groupe, ni d'interaction groupe x t et groupe x t^2 .

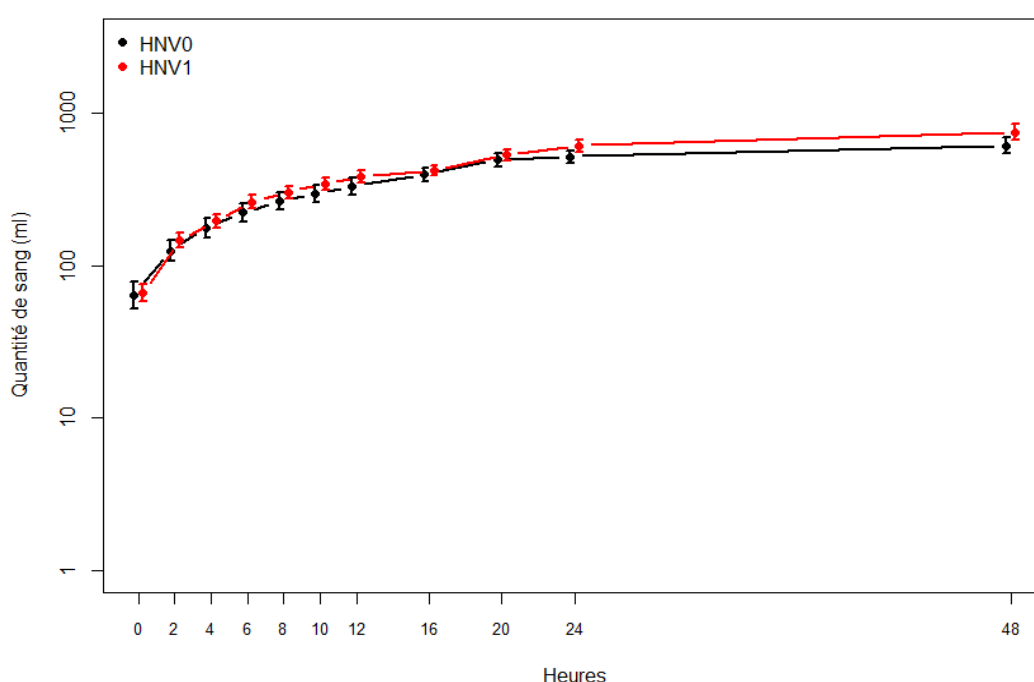


Figure 5: Quantité cumulée de sang évacuée par le drain (échelle logarithmique) durant les 48 heures postopératoires dans les groupes contrôle (HNV0) et expérimental (HNV1)

Si on s'intéresse à la quantité moyenne de sang drainé par heure au cours du temps entre les deux groupes on n'observe pas de différence. Ainsi, à 12h postopératoire, la quantité moyenne de saignement de 25 ± 14.8 ml/h dans le groupe contrôle et de 28

± 12.5 ml/h dans le groupe expérimental ($p=0.27$). De même, à 24 postopératoire, la quantité moyenne de saignement de 19.9 ± 9.8 ml/h dans le groupe contrôle et de 24.4 ± 11.8 ml/h dans le groupe expérimental ($p=0.088$). Enfin, même si tous les patients n'ont pas été suivis jusqu'à 48h, on a 12.5 ± 7.0 ml/h dans le groupe contrôle et de 15.8 ± 8.0 ml/h dans le groupe expérimental ($p=0.14$).

A la Figure 6, l'approche est un peu différente puisque l'on regarde, à chaque temps, la cinétique (vitesse) du saignement en calculant la quantité de saignement obtenue entre deux temps de mesure consécutifs et la durée entre les deux temps de mesure consécutifs. Tous ces calculs ont été faits sur les valeurs logarithmiques.

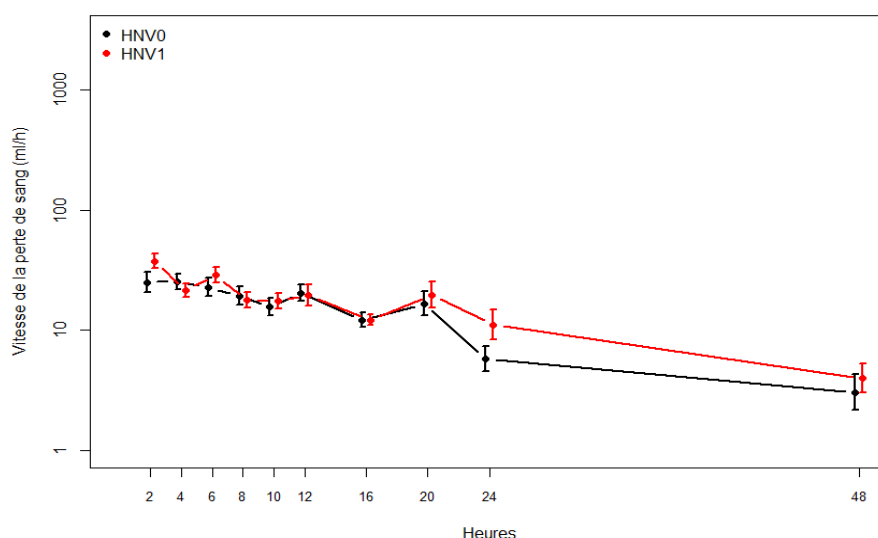


Figure 6 : Cinétique (vitesse) de sang éliminé par le drain au cours du temps dans les groupes contrôle (noir) et expérimental (rouge). La vitesse est calculée par la formule $[Y(t) - Y(t-1)]/\Delta(t)$ où $\Delta(t) = (\text{temps } t) - (\text{temps } t-1)$; HNV0 groupe contrôle ; HNV1 groupe expérimental

On voit que le logarithme de la vitesse du drainage diminue au cours du temps comme attendu et est quasiment nul à la fin du suivi, L'application d'un modèle GLMM¹¹ met en évidence un coefficient négatif très significatif du temps ($p<0.0001$) qui démontre la décroissance linéaire de la vitesse. Il n'y a pas d'effet quadratique ni de différence entre les deux groupes étudiés.

¹¹ GLMM (generalized linear mixed model) : modèles linéaires généralisés mixtes

8. Discussion

Grâce à cette étude, nous voulions vérifier si l'ajout de la technique d'HNV aux autres techniques d'épargne sanguine intra-opératoire (management des aspirations, RLG, acide tranexamique, ...) pouvait avoir une influence positive sur les saignements postopératoires et permettre de réduire les transfusions allogéniques.

Les saignements excessifs après une chirurgie cardiaque restent un problème clinique complexe malgré les progrès importants dans les techniques chirurgicales, la prise en charge anesthésique et les soins intensifs. L'objectif est de limiter au maximum les saignements afin d'éviter le recours à la transfusion. Tous les patients saignent après la chirurgie mais on ne sait pas quand ces saignements deviennent cliniquement significatifs. Dans l'étude de classification des saignements de Dyke et al, la sévérité des classes a été mise en corrélation avec un plus haut taux de mortalité (13). Nous voulions aussi évaluer si l'ajout de la technique d'HNV pouvait faire passer les patients de la classe (modérée), où le taux de mortalité est de 7%, dans la classe (faible ou insignifiant), où le taux de mortalité est de 1%. L'absence d'effets bénéfiques de l'HNV peut s'expliquer par la population ciblée dans notre étude. Celle-ci est composée uniquement d'interventions simples où le risque de saignement chirurgical et postopératoire est faible.

La coagulopathie après CEC est induite par de nombreux facteurs dont notamment la perturbation de la fonction hémostatique (par hémodilution), la déplétion des facteurs de coagulation et la dysfonction plaquettaire, le rebond en héparine et l'activation de la fibrinolyse. Une faible numération plaquettaire à la fin de la chirurgie cardiaque est associée à des quantités plus importantes de pertes sanguines en postopératoire (42). Le nombre de plaquettes diminue approximativement de 30-40% pendant la CEC (42). L'utilisation du TEG ou du ROTEM s'avère nécessaire pour prédire les saignements postopératoires après la CEC. L'étude de Zisman et al a évalué par TEG l'influence de l'HNV sur les perturbations de la coagulation après la CEC. Une HNV de 15% du volume sanguin total s'avère ne pas affecter la coagulation post-CEC (30). Dans cette étude, nous n'avons pas pu identifier de différences significatives entre l'hématologie des

deux groupes. Nous pensions que le sang collecté pourrait apporter les effets hémostatiques du sang frais total en fin de procédure. Dans l'étude de Gallandat Huet et al, il semblerait que le sang autologue collecté *ex vivo*¹² dans de l'héparine non fractionnée ne permette pas de préserver la fonction plaquettaire (28). L'étude de Defraigne et al qui évaluait grâce à la β -thromboglobuline¹³ les dommages causés par la CEC sur la numération et la fonction plaquettaire, a montré une activation significative de la fonction plaquettaire après l'administration d'héparine (43). Ici, nous avons collecté le sang de l'HNV après l'administration de l'héparine et restitué le sang collecté pendant la période de réchauffement du patient en cours de CEC. Pour ces raisons, nous avons peut-être éliminé le bénéfice potentiel de la technique en exposant les éléments du sang et les facteurs de coagulation dans le circuit de CEC.

Notre étude montre qu'un volume léger d'HNV est associé à une diminution du taux de transfusion de CED dans le groupe avec HNV comparé au groupe sans HNV (5% vs 20%). Cependant, il n'y a pas de différence significative concernant les transfusions ($p=0.072$) et un biais au niveau de l'hématocrite pré-CEC pourrait avoir influencé les résultats ($p=0.018$). Notons que le pourcentage du total des patients transfusés est faible 12.5 % (< 8.0 g/dl) comparé au groupe restrictif 52.3% (< 7.5 g/dl) de l'étude multicentrique incluant 5243 patients publié dans le NEJM¹⁴ (44). Certaines analyses soutiennent l'efficacité de l'HNV dans la diminution des transfusions sanguines (2–4,21,23,24,45), alors que d'autres études ont prouvé le contraire (46,47). Notre étude ne permet pas de confirmer que l'HNV permettrait de réduire le taux de transfusion. Une des raisons pourrait être que les interventions incluses dans l'étude entraînent peu de pertes sanguines et de transfusions. L'étude de Goldberg a montré que la réduction de transfusions allogéniques était plus significative lorsque le volume de sang prélevé était plus important (> 800 ml). Or dans notre étude, le volume de sang prélevé est en moyenne de ± 600 ml (3).

¹² *Ex vivo* : en dehors de l'organisme vivant (opposé à *in vivo*)

¹³ *Bêta-thromboglobuline* : est une protéine qui est stockée dans les granules alpha des plaquettes et libérée en grande quantité après activation plaquettaire.

¹⁴ *NEJM* : The New England Journal of Medicine

9. Limites

Le centre de chirurgie cardiaque du CHU de Charleroi n'offre pas la possibilité de pouvoir cibler un seul type d'intervention, et ce en raison du délai pour réaliser mon mémoire et du nombre réduit de cas réalisés avec une circulation extracorporelle. Des biais potentiels auraient été introduits dans l'étude, si nous avions pris toutes les chirurgies confondues. C'est la raison pour laquelle, nous avons décidé d'inclure uniquement les pontages coronaires et les remplacements valvulaires aortiques à l'étude. Puisqu'un patient ne peut être inclus dans deux études simultanément pour des raisons éthiques et pour éviter d'introduire un ou des biais entre les différentes études, l'échantillonnage de la population étudiée s'avère plus restreint que prévu.

10. Perspectives

Un avantage important de la technique d'HNV est son faible coût et sa facilité pratique (pas d'équipement onéreux, pas d'opérateur supplémentaire, pas de planification compliquée)(48). Certains anesthésistes de notre institution réalisent également le prélèvement avant injection d'héparine. En pratique, seuls les cathéters de gros calibre permettent ce drainage. Comme le diamètre est plus petit comparé à celui de la canule veineuse de la CEC, il faut compter 10 à 15 minutes par sac de 450 ml et le système peut coaguler pendant le prélèvement sanguin (48). Bien qu'elle soit moins efficace pour l'apport de sang hémostatique, la technique de prélèvement après injection de l'héparine permet de prélever le sang plus rapidement (grâce au diamètre plus important de la canule veineuse de la CEC). Nous avons également la possibilité en cas d'instabilité hémodynamique ou d'ECG perturbé d'initier directement la CEC. Grâce aux connaissances des mécanismes physiologiques de compensation déjà acquis dans l'institution et l'ajout d'un protocole de prélèvement sur l'HNV, nous pourrions envisager dans le futur d'inclure des patients ayant recours à des chirurgies cardiaques complexes et d'ajouter un troisième groupe où nous pourrions réaliser la technique d'HNV avant injection d'héparine.

11. Conclusions

L'HNV est associée à une diminution des transfusions de CED après une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle. Cependant, il n'y a pas de différences significatives pour les transfusions allogéniques et les saignements postopératoires. L'HNV n'influence pas la mortalité et la morbidité des patients opérés d'une chirurgie cardiaque.

12. Références bibliographiques

1. Zhou J. A review of the application of autologous blood transfusion. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol. Associação Brasileira de Divulgação Científica*; 2016;49(9):e5493. DOI: 10.1590/1414-431X20165493
2. Grant MC, Resar LMS, Frank SM. The Efficacy and Utility of Acute Normovolemic Hemodilution. *Anesth Analg. Lippincott Williams and Wilkins*; 2015;121(6):1412- 4. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000935
3. Goldberg J, Paugh TA, Dickinson TA, Fuller J, Paone G, Theurer PF, et al. Greater Volume of Acute Normovolemic Hemodilution May Aid in Reducing Blood Transfusions After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(5):1581- 7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.135
4. Barile L, Fominskiy E, Di Tomasso N, Alpizar Castro LE, Landoni G, De Luca M, et al. Acute Normovolemic Hemodilution Reduces Allogeneic Red Blood Cell Transfusion in Cardiac Surgery. *Anesth Analg. Lippincott Williams and Wilkins*; 2017;124(3):743- 52. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001609
5. Goodnough LT, Monk TG, Brecher ME. Acute normovolemic hemodilution should replace the preoperative donation of autologous blood as a method of autologous-blood procurement. Vol. 38, *Transfusion Blackwell Publishing Inc.*; 1998. p. 473- 6.
6. Goodnough LT, Birkmeyer JD, Brecher ME, Catalona WJ. Acute normovolemic hemodilution is a cost-effective alternative to preoperative autologous blood donation by patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Transfusion.* 1995;35(7):559- 65. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1995.35795357877.x
7. Avgerinos D V., DeBois W, Salemi A. Blood conservation strategies in cardiac surgery: more is better. *Eur J Cardio-Thoracic Surg. Oxford University Press*; 2014;46(5):865- 70. DOI: 10.1093/ejcts/ezt661
8. Zhou X, Zhang C, Wang Y, Yu L, Yan M. Preoperative acute normovolemic hemodilution for minimizing allogeneic blood transfusion: A meta-analysis. *Anesth Analg.* 2015;121(6). DOI: 10.1213/ANE.0000000000001010
9. Resar LMS, Frank SM. Bloodless medicine: What to do when you can't transfuse. *Hematology. Bulgarian Medical Society of Hematology*; 2014;2014(1):553- 8. DOI: 10.1182/asheducation-2014.1.553
10. Abu Zeid HA, Al-Ghamdi A, Al Nafea AN. Acute normovolemic hemodilution in sickle cell patient--a case report. *Middle East J Anaesthesiol [En ligne].* 2009 [cité le 3 mars 2020];20(3):465- 8. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19950747>
11. Lindstrom E, Johnstone R. Acute normovolemic hemodilution in a Jehovah's Witness patient: A case report. *AANA J.* 2010;78(4):326-30.
12. Bhav P, McGiffin D, Shaw J, Walsh M, McCarthy P, Tran H, et al. A guide to performing cardiac surgery in patients with hereditary bleeding disorders. Vol. 30, *Journal of Cardiac Surgery Blackwell Publishing Inc.*; 2015. p. 61-9.
13. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg. Elsevier*; 2014;147(5):1458-1463.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.070

14. Bartoszko J, Wijeysondera DN, Karkouti K. Comparison of two major perioperative bleeding scores for cardiac surgery trials universal definition of perioperative bleeding in cardiac surgery and European coronary artery bypass grafting bleeding severity grade. *Anesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018;129(6):1092-100. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002179
15. Karkouti K, Ho LTS. Preventing and managing catastrophic bleeding during extracorporeal circulation. *Hematology*. American Society of Hematology; 2018;2018(1):522-9. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.522
16. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2017;377(22):2133-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1711818
17. Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM, et al. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg*. Elsevier; 2014;97(1):87-94. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.020
18. Spiess BD. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. Westminster Publications, Inc. 708 Glen Cove Avenue, Glen Head, NY 11545, USA; 2004;8(4):267-81. DOI: 10.1177/108925320400800402
19. Murray D. Acute normovolemic hemodilution. *Eur Spine J*. 2004;13(S01):S72-5. DOI: 10.1007/s00586-004-0755-8
20. Stasko AJ, Stammers AH, Mongero LB, Tesdahl EA, Weinstein S. The Influence of Intraoperative Autotransfusion on Postoperative Hematocrit after Cardiac Surgery: A Cross-Sectional Study. *J Extra Corpor Technol [En ligne]*. American Society of Extra-Corporeal Technology; 2017 [cité le 18 juin 2018];49(4):241-8. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29302114>
21. Ono K, Shibata J, Tanaka T, Sakamoto A, Hasegawa J, Tanaka S, et al. Acute normovolemic hemodilution to reduce allogenic blood transfusion in patients undergoing radical cystectomy. *Japanese J Anesthesiol*. 2009;58(2):160-4.
22. Barile L, Fominskiy E, Di Tomasso N, Alpizar Castro LE, Landoni G, De Luca M, et al. Acute Normovolemic Hemodilution Reduces Allogeneic Red Blood Cell Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesthesia and Analgesia* 2017.
23. Zhou Z-F, Jia X-P, Sun K, Zhang F-J, Yu L-N, Xing T, et al. Mild volume acute normovolemic hemodilution is associated with lower intraoperative transfusion and postoperative pulmonary infection in patients undergoing cardiac surgery - a retrospective, propensity matching study. *BMC Anesthesiol*. BioMed Central; 2017;17(1):13. DOI: 10.1186/s12871-017-0305-7
24. Zhou X, Zhang C, Wang Y, Yu L, Yan M. Preoperative Acute Normovolemic Hemodilution for Minimizing Allogeneic Blood Transfusion. *Anesth Analg*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015;121(6):1443-55. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001010
25. Pries AR, Secomb TW. Rheology of the microcirculation. Dans: *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2003. p. 143-8.
26. Desai. *Dynamique des Fluides et Hémodynamique*. Thermodyn des phénomènes irréversibles - GIGA, silico Med. 2018;(c):1-4. DOI:

- 10.15713/ins.mmj.3
27. Koch J-N. Bioincompatibilité. Dans: ULG Master en santé publique - finalité patient critique option perfusion Bloc 2. p. 1-18.
 28. Gallandat Huet RCG, de Vries AJ, Cernak V, Lisman T. Platelet function in stored heparinised autologous blood is not superior to in patient platelet function during routine cardiopulmonary bypass. Mandell MS, directeur. PLoS One. Public Library of Science; 2012;7(3):e33686. DOI: 10.1371/journal.pone.0033686
 29. Whitlock R, Crowther MA, Ng HJ. Bleeding in cardiac surgery: its prevention and treatment--an evidence-based review. Crit Care Clin. Elsevier; 2005;21(3):589-610. DOI: 10.1016/j.ccc.2005.04.003
 30. Zisman E, Eden A, Shenderoy A, Meyer G, Balagula M, Ammar R, et al. The effect of acute autologous blood transfusion on coagulation dysfunction after cardiopulmonary bypass. Eur J Anaesthesiol. 2009; DOI: 10.1097/EJA.0b013e32832c5f23
 31. Hirayama T, Yamaguchi H, Allers M, Roberts D. Evaluation of red cell damage during cardiopulmonary bypass. Scand Cardiovasc J. Informa Healthcare; 1985;19(3):263-5. DOI: 10.3109/14017438509102729
 32. Purandare S V, Parulkar GB, Panday SR, Bhattacharya S, Bhatt MM. Heparin rebound--a cause of bleeding following open heart surgery. J Postgrad Med [En ligne]. Medknow Publications; 1979 [cité le 20 novembre 2018];25(2):70-4. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/501673>
 33. Zisman E, Eden A, Shenderoy A, Meyer G, Balagula M, Ammar R, et al. The effect of acute autologous blood transfusion on coagulation dysfunction after cardiopulmonary bypass. Eur J Anaesthesiol. 2009;26(10):868-73. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32832c5f23
 34. Ruttman TG, James MFM, Aronson I. In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation †. Vol. 80, British Journal of Anaesthesia 1998 [cité le 26 septembre 2018]. Disponible: [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)40425-9/pdf](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)40425-9/pdf)
 35. Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. Anesthesiology [En ligne]. 1983 [cité le 20 novembre 2018];58(3):277-80. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6829965>
 36. Małgorzata Koperska M. [En ligne]. Calculate Your Estimated Blood Volume - Omni Calculator [cité le 20 novembre 2018]. Disponible: <https://www.omnicalculator.com/health/blood-volume#how-does-blood-volume-calculator-work>
 37. Ranucci M, Romitti F, Isgrò G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. Ann Thorac Surg. Elsevier; 2005;80(6):2213-20. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.05.069
 38. von Bormann B, Aulich S. Critical hematocrit from the viewpoint of the clinician. [En ligne]. Vol. 30, Beiträge zur Infusionstherapie = Contributions to infusion therapy 1992 [cité le 18 mars 2020]. p. 216-23; discussion 247-64.
 39. Hoeft A, Wietasch JK, Sonntag H, Kettler D. [Theoretical limits of « permissive anemia »]. Zentralbl Chir [En ligne]. 1995 [cité le 18 mars 2020];120(8):604-13.

Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7571892>

40. Ghatanatti R, Teli A, Narayan P, Roy Chowdhuri K, Mondal A, Bhattacharya S, et al. Ideal Hematocrit to Minimize Renal Injury on Cardiopulmonary Bypass. *Innovations (Phila)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015;10(6):420-4. DOI: 10.1097/IMI.0000000000000196
41. Petrou A, Tzimas P, Siminelakis S. Massive bleeding in cardiac surgery. Definitions, predictors and challenges. Vol. 20, *Hippokratia Lithografia Antoniadis I - Psarras Th G.P.*; 2016. p. 179-86.
42. Ichikawa J, Osada Y, Kodaka M, Nishiyama K, Komori M. Association Between Platelet Count and Postoperative Blood Loss in Patients Undergoing Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass and Fresh Frozen Plasma Administration Guided by Thromboelastometry. *Circ J. Japanese Circulation Society*; 2018;82(3):677-83. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0712
43. Defraigne JO, Pincemail J, Dekoster G, Larbuisson R, Dujardin M, Blaffart F, et al. SMA circuits reduce platelet consumption and platelet factor release during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(6):2075-81. DOI: 10.1016/S0003-4975(00)01838-5
44. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2017;377(22):2133-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1711818
45. Matot I, Scheinin O, Jurim O, Eid A. Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to minimize allogeneic blood transfusion in major liver resections. *Anesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2002;97(4):794-800. DOI: 10.1097/00000542-200210000-00008
46. Casati V, Speziali G, D'Alessandro C, Cianchi C, Antonietta Grasso M, Spagnolo S, et al. Intraoperative low-volume acute normovolemic hemodilution in adult open-heart surgery. *Anesthesiology*. 2002; DOI: 10.1097/00000542-200208000-00013
47. Virmani S, Tempe D, Pandey B, Cheema A, Datt V, Garg M, et al. Acute normovolemic hemodilution is not beneficial in patients undergoing primary elective valve surgery. *Ann Card Anaesth*. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd.; 2010;13(1):34. DOI: 10.4103/0971-9784.58832
48. Jamnicki M, Kocian R, Van Der Linden P, Zaugg M, Spahn DR. Acute Normovolemic Hemodilution: Physiology, Limitations, and Clinical Use. Vol. 17, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* W.B. Saunders; 2003. p. 747-54.
49. Lagny M, Roediger PL, Defraigne PJ. Contribution à l'étude de l'influence de la circulation extracorporelle sur la fonction rénale en période postopératoire. *Faculté de Médecine* 2018.
50. Koch J-N. Cardioprotection. Master en santé publique - finalité patient critique - option de perfusion 2018.