

# Reproductibilité et interchangeabilité du Thromboélastographe®, Sonoclot® et du temps de coagulation activé (Hémochron®), en chirurgie cardiaque

*[Reproducibility and interchangeability of the Thromboelastograph®, Sonoclot® and Hemochron® activated coagulation time in cardiac surgery]*

François Forestier MD,‡ Sylvain Bélisle MD,\* Chantal Contant MD,\* François Harel MSc,† Gérard Janvier MD,‡ Jean-François Hardy MD\*

**Objectif :** Malgré une utilisation courante, la reproductibilité des mesures du Thromboélastographe® (TEG), du Sonoclot® (SCT), et de l'Hémochron® mesurant le temps de coagulation activé avec célite ou kaolin (ACT-C et ACT-K), a été peu étudiée dans les conditions réelles d'utilisation. La présente étude évalue la reproductibilité de ces mesures, et la possibilité de substituer l'ACT-C par un des autres tests.

**Méthode :** Les échantillons sanguins ont été prélevés chez 20 volontaires et 21 patients devant subir une revascularisation myocardique, et analysés dans deux canaux du TEG, deux SCT et quatre Hémochron®. Les tracés du TEG et du SCT ont été analysés respectivement par ordinateur et par un observateur expérimenté. Le pourcentage de variation (V%) pour chaque variable et l'interchangeabilité de l'ACT-K et du SCT avec l'ACT-C ont été évalués.

**Résultats :** Les V% de l'ACT-C et de l'ACT-K varient respectivement de 5,6% à 10,8% et de 6,7% à 12,4% selon les conditions. Les V% du TEG et du SCT varient respectivement de 3,1% à 9,5% et de 5,8% à 33,6%, selon les conditions et les paramètres étudiés. Aucun instrument ne peut se substituer à l'ACT-C en présence d'héparine et durant la circulation extracorporelle (CEC). Chez les volontaires et les malades non héparinisés, l'ACT-C et l'ACT-K sont interchangeables.

**Conclusion :** Dans des conditions réelles d'utilisation en chirurgie cardiaque, les mesures les plus reproductibles sont obtenues, dans un ordre décroissant, avec le TEG, l'Hémochron puis le SCT. Les résultats des différents tests ne sont pas interchangeables chez le malade durant la CEC.

**Purpose:** Despite their common use in cardiac surgery, few studies have evaluated the reproducibility of the Thromboelastograph® (TEG), of the Sonoclot® (SCT), and of the activated coagulation time with celite (ACT-C) or kaolin (ACT-K) measured with the Hemochron®, in clinical conditions of on-site monitoring of hemostasis. This study determined the reproducibility of those measurements, and evaluated the ability of various devices to substitute for the ACT-C.

**Methods:** Blood samples collected from 20 volunteers and 21 patients undergoing myocardial revascularization were analyzed in the two channels of the TEG, in two SCT and four Hemochron® analyzers. The overall of TEG and SCT coagulation profiles were analyzed by a computerized TEG and an experienced observer respectively. The variation rate (V%) was calculated for each variable. The ability of ACT-K and SCT to substitute for ACT-C under different clinical conditions was evaluated.

**Results:** ACT-C and ACT-K V% ranged between 5.6% and 10.8% and between 6.7% and 12.4% respectively. TEG and SCT V% ranged between 3.1% and 9.5% and between 5.8% and 33.6% respectively, according to different conditions and parameters. In volunteers and non-heparinized patients, the ACT-C and ACT-K were interchangeable. No other test can substitute for the ACT-C when patients are heparinized during cardiopulmonary bypass (CPB).

**Conclusions:** In the clinical conditions of use, on-site hemostasis monitoring devices providing the most reproducible measurements are, in decreasing order, the TEG, the Hemochron® and the SCT. In heparinized patients and during CPB, results from different tests are not interchangeable, stressing the importance of establishing appropriate instrument-specific values for monitoring anticoagulation during cardiac surgery.

Des départements d'anesthésiologie,\* et de biostatistiques,† Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec, Canada; et le service d'anesthésie-réanimation chirurgicale II,‡ C.H.U de Bordeaux, Pessac, France.

Adresser la correspondance à: Dr. Sylvain Bélisle, Département d'anesthésie, Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 rue Bélanger est, Montreal, Quebec H1T 1C8, Canada. Phone: 514-376-3330; Fax: 514-376-8784; E-mail: sylvain.belisle2@sympatico.ca

Accepted for publication January 18, 2001.

Revision accepted May 9, 2001.

L'ANALYSEUR Sonoclot® (SCT), le Thromboélastographe® (TEG) et l'Hémochron® sont utilisés en clinique pour la surveillance de l'hémostase au chevet du patient. Ces trois appareils permettent la mesure sur sang complet du temps d'apparition du caillot. Le temps de coagulation activé (ACT) obtenu avec l'Hémochron® représente le temps nécessaire au début de formation d'un caillot dans un échantillon sanguin mis en présence d'un activateur de la coagulation (celite ou kaolin). Cette mesure est couramment utilisée en chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) pour monitorer l'héparinothérapie.<sup>1-3</sup> L'analyseur SCT et le TEG mesurent également le temps de début de la coagulation, mais aussi la vitesse de formation du caillot, la force du caillot et la thrombolyse. De nombreux auteurs ont utilisé l'analyseur SCT chez les patients opérés cardiaques sous CEC pour évaluer l'état hémostatique<sup>4-7</sup> et la fonction plaquettaire,<sup>8-10</sup> ou dans d'autres circonstances pour évaluer les conséquences de la transfusion plaquettaire.<sup>11</sup> Le TEG a été utilisé pour évaluer l'état hémostatique<sup>4-7,12-18</sup> et identifier les patients à haut risque hémorragique en chirurgie cardiaque,<sup>19</sup> ainsi que pour gérer l'héparinothérapie,<sup>20-22</sup> détecter une dysfonction plaquettaire ou une fibrinolyse périopératoire.<sup>23-26</sup>

De façon surprenante, malgré une utilisation courante en chirurgie cardiaque, la reproductibilité des mesures effectuées par le SCT, le TEG et l'Hémochron® a été peu étudiée dans des conditions réelles d'utilisation. Gravlee *et coll.*<sup>27</sup> rapportent un coefficient de variation de 4 % et de 7,8 % pour l'ACT d'échantillons de sang non-héparinisé et héparinisé respectivement. LaForce *et coll.*<sup>28</sup> dans une étude portant sur l'analyse par le SCT d'un échantillon unique, rapportent une reproductibilité variant entre 8 % et 41 % selon les différentes mesures données par le SCT (cf. discussion). Pour le TEG, certains auteurs ont relaté, mais sans publier leurs résultats, une bonne reproductibilité des mesures.<sup>4,10,23</sup>

Le but de l'étude est donc d'évaluer la reproductibilité des mesures effectuées avec l'Hémochron®, le SCT et le TEG, chez des volontaires sains, et chez des patients coronariens devant subir une chirurgie de revascularisation myocardique réglée. Les mesures seront effectuées sur les patients dans les mêmes conditions d'utilisation qu'en pratique courante, avant l'induction anesthésique, pendant la CEC et après la CEC. Puisque l'interchangeabilité de ces différents appareils a été peu étudiée, nous évaluerons également la possibilité de substituer l'ACT celite (ACT-C), actuellement considéré comme un "gold standard", par un des autres tests.

## Matériel et méthodes

Les Comités interne de la recherche et d'éthique ont approuvé le protocole. Il n'a pas été jugé nécessaire d'obtenir un consentement écrit des malades; un consentement a été obtenu des volontaires.

### Instruments

Chaque échantillon de sang a été analysé simultanément dans les deux canaux du TEG, dans deux analyseurs SCT, et dans quatre appareils Hémochron®, dont deux avec des tubes contenant du celite (FTCA510, International Technidyne Corporation) et deux avec des tubes contenant du kaolin (FTKACT, International Technidyne Corporation) en tant qu'activateurs de la coagulation. Le TEG (Modèle #3000, Haemoscope Corporation) mesure l'élasticité d'un échantillon de sang contenu dans une cuvette en plastique qui pivote légèrement de gauche à droite. Lorsque le caillot se forme, un piston de plastique mobile suspendu au centre de la cuvette est entraîné dans le mouvement de la cuvette, par les ponts de fibrine formés. L'amplitude du mouvement du piston est détectée par le TEG et ce signal est converti en une courbe sur l'écran d'un ordinateur relié au TEG (Figure 1).

Le SCT (modèle #DP 2951, Sienco Inc.) mesure le changement de viscosité sanguine. Un piston oscille verticalement au milieu d'une cuvette contenant un échantillon de sang, et l'augmentation de la résistance au mouvement du piston pendant la formation du caillot est détectée par l'analyseur SCT générant alors une impédance électrique imprimée sous forme d'une courbe Signature® (Figure 2).

L'appareil de détection des caillots Hémochron® (modèle #401, International Technidyne Corporation) mesure le temps du début de la coagulation en présence d'un activateur (celite ou kaolin). Une fois placé dans l'appareil, le tube pivote automatiquement et un petit aimant situé à l'intérieur du tube s'aligne avec le détecteur localisé à l'intérieur de l'appareil. Lorsque le caillot commence à se former, l'aimant est alors entraîné dans le mouvement du tube, son déplacement est détecté et le chronomètre de l'appareil s'arrête automatiquement.

### Populations étudiées

Pour le groupe des volontaires, dix hommes et dix femmes, âgés de 25 à 45 ans ont été sélectionnés selon les critères suivants: 1) aucune maladie systémique avec répercussions fonctionnelles; 2) aucun désordre hémostatique connu; 3) aucune consommation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens pendant au moins trois jours, ni d'aspirine, de coumadin ou de tout autre médicament susceptible d'altérer l'hémostase

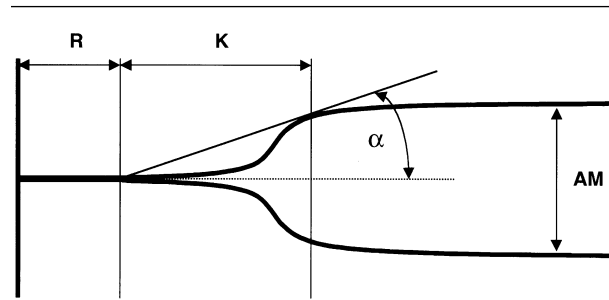


FIGURE 1 Courbe TEG®. R: Temps de formation du caillot. K: temps séparant le début de formation du caillot d'un niveau préétabli de viscosité égal à 20 mm sur la courbe.  $\alpha$ : angle de séparation. AM: amplitude maximale.

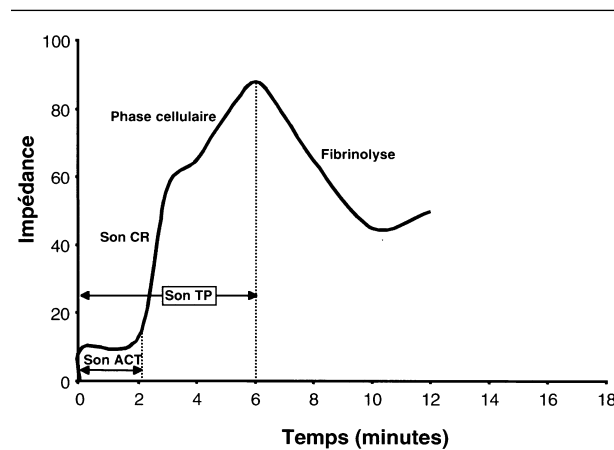


FIGURE 2 Courbe Signature® du Sonoclot®. Son ACT: temps séparant l'immersion du piston du début de formation du caillot. Son CR: pente représentant la vitesse de formation du caillot. Phase cellulaire: phase de formation du caillot sous l'action des plaquettes. Son TP: temps écoulé jusqu'à l'obtention de l'impédance maximale (formation du caillot achevé). Fibrinolyse: phase de rétraction du caillot.

pendant au moins dix jours avant les prélèvements; 4) pas de grossesse ou d'allaitement en cours au moment de l'étude.

Pour le groupe des patients, 21 patients, 20 hommes et une femme, âgés de 30 à 70 ans et devant subir une chirurgie élective de revascularisation du myocarde ont été sélectionnés selon les critères suivants: 1) aucun désordre hémostatique connu; 2) pas de consommation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens pendant au moins trois jours ni d'aspirine, de coumadin ou de tout autre médicament susceptible

d'altérer l'hémostase pendant au moins dix jours avant la chirurgie.

#### Échantillons sanguins

Pour le groupe volontaire, le sang a été prélevé dans la veine cubitale médiane avec un papillon (#20). Deux millilitres de sang ont d'abord été retirés à l'aide d'une seringue de 3 mL puis jetés, 10 mL de sang ont ensuite été prélevés dans une seringue de 10 mL et répartis entre les différents appareils dans un laps de temps inférieur à trois minutes.

Pour le groupe patients, les échantillons de 10 mL ont été prélevés à trois reprises: 1) avant l'induction de l'anesthésie et l'insertion des lignes centrales; 2) 15 min après l'institution de la CEC; 3) après l'administration de protamine. Le premier prélèvement a été réalisé selon la technique décrite précédemment, alors que les deux autres échantillons ont été prélevés à partir d'une ligne veineuse centrale ne contenant pas d'héparine, après avoir enlevé 10 mL de sang représentant deux fois l'espace mort. Les échantillons ont ensuite été répartis entre les différents appareils dans un laps de temps inférieur à trois minutes.

#### Manipulation des échantillons sanguins

Pour les échantillons du TEG pré-induction et post-protamine, 1 mL de sang complet a été transféré dans un tube contenant du celite 1 %. Après avoir mélangé délicatement, 360  $\mu$ L de sang ont été placés dans chacune des deux cuvettes de plastique du TEG. Les pistons de plastique ont alors été descendus dans les cuvettes, le TEG mis en marche et de l'huile minérale étendue sur la surface des échantillons sanguins. Compte tenu de la grande sensibilité du TEG à l'héparine, il est requis de neutraliser celle-ci dans les échantillons obtenus pendant la CEC. À cette fin, le prélèvement de 1 mL de sang a été placé auparavant pendant trois minutes dans un tube contenant 4 UI d'héparinase afin de neutraliser l'héparine, puis transféré dans le tube contenant le celite 1 %.

Pour le SCT, un échantillon de 0,4 mL de sang complet a été placé dans une cuvette contenant l'activateur celite (Activation Cuvette, #800-0432, Son ACT Kit). Le prélèvement a été mélangé automatiquement à l'aide d'un aimant, et le piston descendu dans la cuvette.

Pour les mesures avec l'Hémochron®, 2 mL de sang complet ont été répartis dans les tubes contenant du celite ou du kaolin, agités puis insérés dans l'appareil. Les échantillons prélevés en pré-induction et post-protamine ont été introduits dans les appareils de mesure de l'hémostase dans l'ordre suivant: le TEG, le SCT, puis les appareils Hémochron® avec celite et

kaolin, alors que les échantillons prélevés pendant la CEC ont été introduits d'abord dans le SCT, l'Hémochron® avec celite et kaolin, puis dans le TEG, afin de laisser le temps nécessaire à la neutralisation de l'échantillon sanguin par l'héparinase.

Certains prélèvements (volontaires: un prélèvement; patients: deux prélèvements en pré-induction et sept prélèvements pendant la CEC) ont dû être éliminés de l'étude soit par manque d'adhésion au protocole, ou encore pour des raisons d'ordre technique.

#### *Recueil des données*

Les différentes mesures effectuées par le TEG sont: le temps *R* (temps requis pour le début de la formation du caillot), le temps *K* (temps séparant le début de la formation du caillot d'un niveau pré-établi de viscosité du caillot d'une amplitude de 20 mm), l'*angle de séparation* (angle calculé entre les tangentes correspondant à la vitesse de croissance du caillot), l'*amplitude maximale* (distance maximale entre les tangentes, mesurant la force du caillot), et l'*indice de coagulation*, calculé à partir des paramètres précédents, selon une formule donnée par le constructeur, permettant de classer les individus en trois niveaux d'anticoagulation (hypo, normo ou hypercoagulation) (Figure 1).

Les différentes mesures effectuées par le SCT sont: le *Son ACT* (temps requis pour le début de la formation du caillot) et le *Son CR*, représentant la vitesse de coagulation (correspondant à la première pente suivant le *Son ACT*), deux paramètres fournis par l'analyseur SCT. Le *Son TP*, correspondant au délai entre le début de la coagulation et l'obtention du plus haut point sur la courbe, et la fibrinolyse (pente descendante du tracé) sont obtenus à partir de la courbe Signature® (Figure 2).

#### *Analyses statistiques*

Le pourcentage de variation (V %) est la moyenne des variations de chaque paire de résultats calculés selon la formule suivante: (valeur 1 - valeur 2 / moyenne des deux valeurs) x 100. Cette formule a été retenue afin de comparer nos résultats à ceux rapportés par Gravlee *et coll.*<sup>27</sup>

L'analyseur SCT et le TEG permettent de classer les individus en trois classes fonctionnelles selon leur état hémostatique. Pour le TEG, cette classification est basée sur la valeur de l'indice de coagulation (mesuré par l'appareil) dont les valeurs normales fournies par le constructeur sont comprises entre -2 et +2. Pour ce qui est de l'analyseur SCT, aucune valeur globale ne nous est fournie par l'appareil. Nous avons donc eu recours à un observateur expérimenté dans la lecture de tracés d'analyseur SCT (utilisation clinique courante en chirurgie cardiaque et dont plus de 100

tests ont été interprétés à la lumière de résultats de laboratoire classiques et d'éléments cliniques), qui a évalué les tracés selon une méthode aveugle (analyse des tracés des volontaires et des patients rendus anonymes lors d'une même séance). Cet observateur a catégorisé les volontaires et les patients en pré-induction selon deux facteurs, l'hémostase cellulaire et l'hémostase humorale. Les critères utilisés pour l'hémostase humorale sont le Son ACT et le Son CR, et pour l'hémostase cellulaire le Son TP, la pente du deuxième pic, la hauteur du deuxième pic et l'allure générale de la courbe. Le pourcentage de reproductibilité de cette classification a été établi en comptabilisant le nombre d'échantillons catégorisés dans la même classe par les deux analyseurs SCT ou les deux canaux du TEG.

Un test t pairé a été effectué afin de comparer la variabilité de l'ACT celite (ACT-C) avec celle de tous les autres paramètres obtenus. Une valeur de  $P < 0,05$  a été considérée statistiquement significative.

Un test de Bland et Altman<sup>29</sup> a été exécuté afin de vérifier l'interchangeabilité de l'ACT-C avec l'ACT kaolin (ACT-K) ou le Son ACT dans différentes conditions réelles d'utilisation. Ce test n'a pas été effectué avec le TEG-R en raison d'une échelle de valeur très différente de celle de l'ACT-C, bien que le temps *R* soit censé mesurer également un temps d'apparition du caillot. L'approche statistique de Bland et Altman requiert trois étapes. La première étape est de décider, de façon arbitraire, quelle est la différence acceptable entre les mesures effectuées par les deux méthodes étudiées (les limites de variation acceptable). Comme le V % de l'ACT-C (environ 10 %) ne pose pas de problème en pratique clinique, il a été utilisé pour définir les limites acceptables de dispersion des points des graphiques de Bland et Altman ( $\pm 10$  % de la différence des mesures) autour de la moyenne des différences mesurées entre les deux méthodes (appelée biais). La deuxième étape est de réaliser le graphique de Bland et Altman comme précédemment décrit,<sup>29</sup> montrant la dispersion des points autour du biais, ainsi que les limites de concordance "*limits of agreement*" entre les deux méthodes (biais  $\pm 2$  SD). Finalement, les deux méthodes sont jugées interchangeables si les limites de concordance, définies par Bland et Altman, ne dépassent pas la variation acceptable que nous avons fixée arbitrairement, ceci signifiant que la proportion des valeurs en dehors des limites de variation cliniquement acceptable n'excède pas 5 %.

En dernier lieu, l'indice de coagulation, donné par le TEG, des patients avant l'induction anesthésique a été comparé à celui des volontaires, à l'aide d'un test de Fisher.

TABLEAU I Unités et valeurs normales des variables étudiées

| Instrument         | Unités                | Valeurs normales |
|--------------------|-----------------------|------------------|
| ACT-C (volontaire) | sec                   | 105–167          |
| ACT-C (patient CV) | sec                   | 120–196          |
| ACT-K (volontaire) | sec                   | 91–151           |
| ACT-K (patient CV) | sec                   | 110–154          |
| Son ACT            | sec                   | 85–145           |
| Son CR             | unités du Signal®/sec | 15–45            |
| Son TP             | min                   | <30              |
| TEG-R              | mm                    | 10–15            |
| TEG-RK             | mm                    | 16–20            |
| TEG-ANG            | degrés                | 49–60            |
| TEG-AM             | mm                    | 54–63            |
| TEG-IND            | mm                    | -2 à +2          |

ACT-C=Temps de coagulation activé, celite

ACT-K=Temps de coagulation activé, kaolin

TEG=Thromboélastographe

Son=Sonoclot

Patient CV=Patient porteur d'une maladie cardiovasculaire

TABLEAU II Pourcentages de variation (V %) des différentes variables étudiées

| Variable | Volontaires   |       | Patients |                |
|----------|---------------|-------|----------|----------------|
|          | Pré-induction | CEC   | CEC      | Post-protamine |
| ACT-C    | 5,6           | 7,7   | 10,8     | 6,6            |
| ACT-K    | 6,7           | 9,5   | 12,5     | 4,8            |
| Son ACT  | 5,8           | 6,1   | 7,8      | 8,9            |
| Son CR   | 18,5*         | 18,4* | 33,6*    | 9,9            |
| Son TP   | 23,1*         | 23,6* | 16,3     | 16,7*          |
| TEG-R    | 7,4           | 6,9   | 3,7      | 5,3            |
| TEG-RK   | 9,0           | 5,4   | 6,9      | 9,6            |
| TEG-AM   | 3,2           | 1,8*  | 1,5*     | 3,5            |
| TEG-ANG  | 4,6           | 3,9   | 2,6*     | 7,6            |

\* $P < 0,05$  vs V % ACT-C correspondant.

## Résultats

Le Tableau I montre les unités et les valeurs normales, établies par les fournisseurs, des différents paramètres mesurés.

### Pourcentage de variation des paramètres mesurés (Tableau II)

Les pourcentages de variabilité de l'ACT-C et de l'ACT-K sont respectivement de 5,6 % et 6,7 % chez les volontaires. Dans le groupe des patients, et en fonction des conditions, ces pourcentages varient de 6,6 % à 10,8 % pour l'ACT-C, et de 4,8 % à 12,5 % pour l'ACT-K.

Les pourcentages de variabilité des paramètres Son CR et Son TP sont significativement plus élevés que ceux de l'ACT-C, chez les volontaires et les patients avant l'induction (18,5 % et 23,0 % vs 5,6 %,  $P < 0,05$ ).

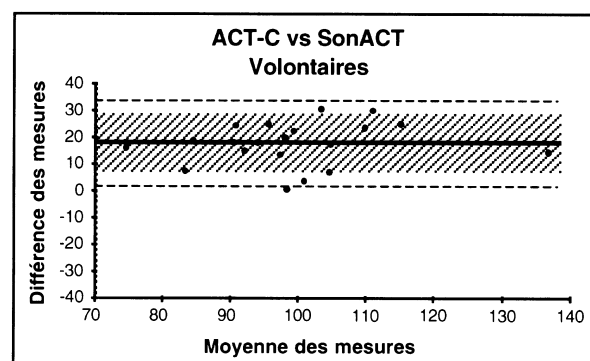
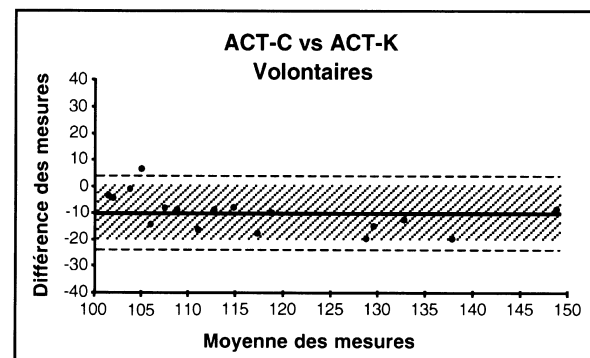


FIGURE 3 Test de Bland et Altman, ACT-C comparé aux ACT-K et Son ACT chez les volontaires. Le biais (trait noir épais)  $\pm 2$  SD (écart type, trait en pointillés), ainsi que les limites de variation acceptable (biais  $\pm 10$  % de la différence des mesures, zone hachurée) sont représentés pour chaque condition. L'ACT-C est en moyenne de dix secondes inférieur à l'ACT-K et de 18 sec supérieur au Son ACT. Chez le volontaire, les résultats de l'ACT-C et de l'ACT-K sont interchangeables.

Dans le groupe des patients, le pourcentage de variabilité du Son CR en CEC est significativement plus élevé que celui de l'ACT-C (33,6 % vs 10,8 %,  $P < 0,05$ ), alors que celui du Son ACT en CEC est inférieur, mais de façon non significative, à celui de l'ACT-C dans les mêmes conditions.

Pour le groupe patients, les pourcentages de variabilité des paramètres TEG-AM et TEG-ANG sont de 1,8 % et 3,9 % avant la CEC, et de 2,6 % et 1,5 % pendant la CEC. Ces pourcentages sont significativement inférieurs à ceux de l'ACT-C dans des conditions comparables ( $P < 0,05$ ).

### Étude de l'interchangeabilité de l'ACT-C, de l'ACT-K et du Son ACT

Le Tableau III résume les biais et les écarts types entre les deux méthodes, pour les différentes conditions

TABLEAU III Bland et Altman

|                       | <i>Variables comparées</i> | <i>Biais (sec)</i> | <i>Écart-type (sec)</i> | <i>Proportion des valeurs en dehors des limites de variation acceptable (%)</i> |
|-----------------------|----------------------------|--------------------|-------------------------|---|
| <b>Volontaires</b>    | ACT-C - ACT-K              | -10                | 7                       | 5   |
|                       | ACT-C - Son ACT            | 18                 | 8                       | 20  |
| <b>Patients</b>       |                            |                    |                         |   |
| <i>Pré-induction</i>  | ACT-C - ACT-K              | -5                 | 11                      | 10,5  |
|                       | ACT-C - Son ACT            | 14                 | 13                      | 30  |
| <i>CEC</i>            | ACT-C - ACT-K              | -76                | 316                     | 61,5  |
|                       | ACT-C - Son ACT            | 234                | 153                     | 52,6  |
| <i>Post-protamine</i> | ACT-C - ACT-K              | -1                 | 16                      | 10,5  |
|                       | ACT-C - Son ACT            | 8                  | 23                      | 47,6  |

TABLEAU IV Comparaison de l'indice de coagulation, mesuré par le TEG, des patients avant induction et des volontaires

|              |             | <i>Hypo coagulable</i> | <i>Normo coagulable</i> | <i>Hyper coagulable</i> | <i>P</i> |
|--------------|-------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| <i>TEG-1</i> | Volontaires | 5                      | 13                      | 1                       | 0,07     |
|              | Patients    | 1                      | 13                      | 5                       |          |
| <i>TEG-2</i> | Volontaires | 4                      | 15                      | 0                       | 0,01     |
|              | Patients    | 0                      | 15                      | 4                       |          |

étudiées. Les biais chez les patients en CEC sont plus élevés que ceux obtenus avant induction et après l'administration de protamine, ainsi que ceux obtenus chez les volontaires. Les résultats des tests de Bland et Altman sont illustrés dans les Figures 3 à 5. Selon les critères retenus, l'ACT-C et l'ACT-K sont interchangeables dans le groupe volontaire (Figure 3), puisque seulement 5 % des valeurs dépassent les limites de variation acceptable, mais pas dans le groupe patients (Figure 4). Le Son ACT ne peut se substituer à l'ACT-C pour la mesure du temps de coagulation, ni dans le groupe des patients, ni dans le groupe des volontaires (Figures 3 et 5).

#### *Pourcentage de reproductibilité des classes fonctionnelles de coagulabilité du TEG et du SCT*

Pour le TEG, le pourcentage de reproductibilité est de 79 % chez les patients et les volontaires. Pour le SCT, l'analyse des facteurs cellulaires donne des pourcentages de reproductibilité pour les volontaires et les patients avant induction respectivement de 63 % et 70 %, et l'analyse des facteurs humoraux des pourcentages de 79 % et 75 %. L'analyse statistique ne retrouve pas de différence significative dans la reproductibilité des

classes fonctionnelles entre ces différentes méthodes de mesure.

#### *Comparaison de l'indice de coagulation, mesuré par le TEG, des patients avant induction et des volontaires (Tableau IV)*

Le test de chi-square effectué à partir des données du TEG2 indique une différence significative entre les deux populations étudiées ( $P < 0,01$ ), mais ces résultats ne sont pas confirmés par l'analyse des données du TEG1. Cependant, l'analyse des résultats du TEG indique que les patients avaient tendance à être normo ou hypercoagulable, alors que les volontaires avaient tendance à être normo ou hypocoagulable.

#### **Discussion**

Dans cette étude les V % des valeurs de l'ACT-C varient entre 5,6 % et 7,7 % pour les échantillons sanguins non héparinisés, et augmentent jusqu'à 10,8 % pour les échantillons sanguins héparinisés prélevés pendant la CEC. Ces résultats sont comparables avec ceux de Gravlee *et coll.*,<sup>27</sup> les pourcentages de variation de l'ACT-C (obtenus selon la même formule de calcul) variaient entre 3,1 % et 3,9 % pour les échantillons sanguins non héparinisés, et augmentaient jusqu'à 7,8 % pour les échantillons sanguins héparinisés avant la CEC. Toutefois, dans cette étude, aucun échantillon n'était prélevé durant la CEC, une condition d'utilisation courante en clinique. Les V % de l'ACT-C retrouvés dans notre étude sont acceptés en pratique clinique, de même pour ceux de l'ACT-K qui sont proches des valeurs de l'ACT-C.

En revanche, les V % des paramètres du SCT rapportés dans le Tableau II (Son ACT, Son CR, Son TP) sont souvent plus grands que ceux de l'ACT-C. Ces résultats sont en accord avec ceux de Knudsen et Ryding<sup>30</sup> qui rapportent des pourcentages de variation

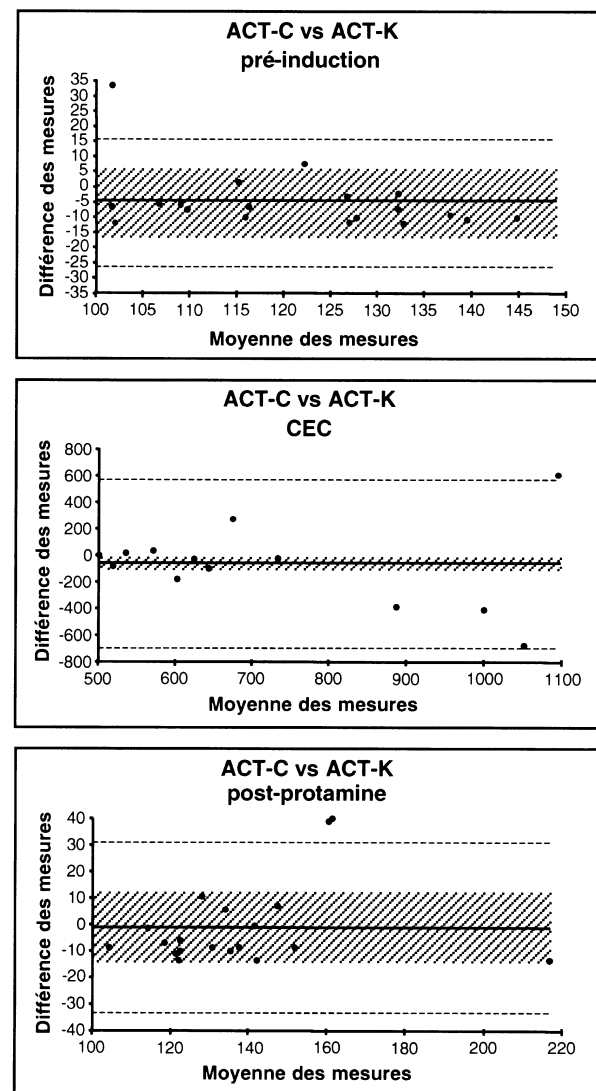


FIGURE 4 Test de Bland et Altman, ACT-C vs ACT-K chez les patients. Le biais (trait noir épais)  $\pm$  2 SD (écart type, trait en pointillés), ainsi que les limites de variation acceptable (biais  $\pm$  10 % de la différence des mesures, zone hachurée) sont représentés pour chaque condition. Durant la CEC, l'ACT-C est en moyenne inférieur de 75 sec à l'ACT-K. Les résultats de ces deux instruments ne sont pas interchangeables durant la CEC.

des paramètres du SCT presque identiques à nos résultats, soit 7,7 % pour le Son ACT, 18 % pour le Son CR et 25,9 % pour le Son TP, pour des échantillons sanguins prélevés sur 20 volontaires sains. Nos V % des paramètres du SCT, obtenus dans des conditions réelles d'utilisation, sont inférieurs à ceux de LaForce *et coll.*<sup>28</sup> qui rapportent dans leur étude des coefficients de variation entre 8 % et 41 %. Selon nous cette

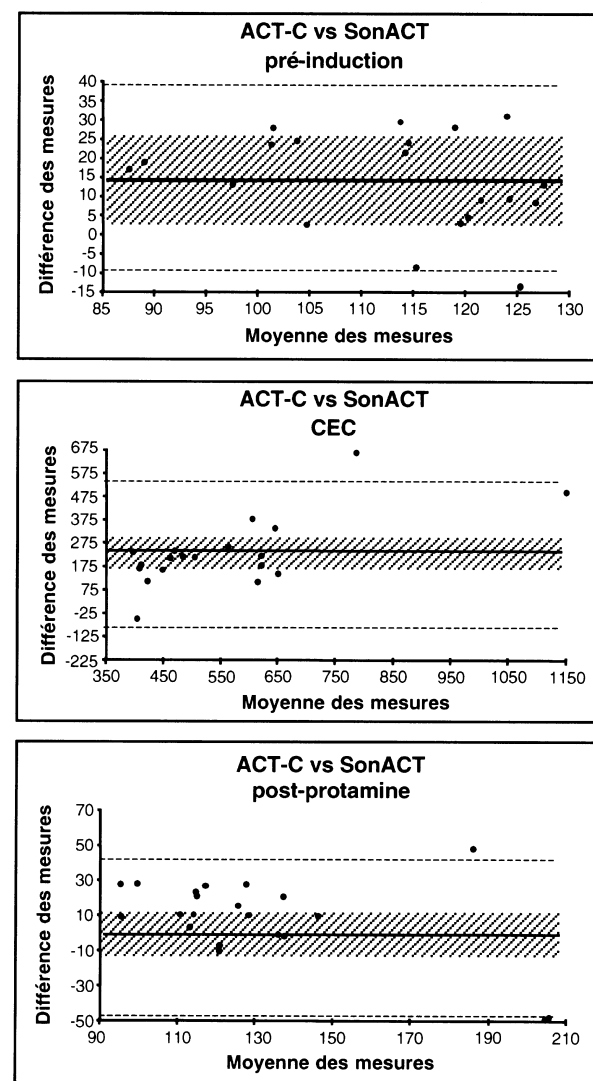


FIGURE 5 Test de Bland et Altman, ACT-C vs Son ACT chez les patients. Le biais (trait noir épais)  $\pm$  2 SD (écart type, trait en pointillés), ainsi que les limites de variation acceptable (biais  $\pm$  10 % de la différence des mesures, zone hachurée) sont représentés pour chaque condition. Durant la CEC, l'ACT-C est en moyenne 234 sec supérieur au Son ACT. Dans cette condition, les deux instruments ne sont pas interchangeables.

étude présentait une lacune méthodologique importante puisque que les analyses étaient effectuées sur un même échantillon, conservé sur la glace entre chaque mesure, ce qui a pu altérer la qualité de coagulation de l'échantillon. L'analyse de nos données démontre cependant un pourcentage de variabilité trop élevé des paramètres du SCT pour une utilisation fiable en pratique clinique.

En ce qui concerne le TEG, certains paramètres, comme le TEG-AM et le TEG-ANG ont présenté en CEC des V % significativement plus petits ( $P < 0,05$ ) que celui de l'ACT-C, alors que les autres paramètres TEG-R et TEG-RK, ont des V % semblables à ceux de l'ACT-C. L'utilisation des données du TEG en pratique clinique pourrait donc être intéressante, en particulier pour l'analyse des échantillons sanguins héparinisés prélevés pendant la CEC, puisque la variabilité des résultats de l'ACT-C est plus importante.

Les pourcentages de reproductibilité des classes fonctionnelles de coagulabilité déterminées par le TEG et le SCT ne sont pas significativement différents entre les volontaires et les patients en pré-induction ( $P > 0,05$ ). Pour le SCT, les pourcentages de reproductibilité des facteurs cellulaires sont inférieurs, mais de façon non significative, à ceux du TEG (63 % à 70 % *vs* 79 %,  $P > 0,05$ ), et proches du TEG pour ce qui est des facteurs humoraux (75 % à 79 %,  $P > 0,05$ ). Malgré des pourcentages de variabilité élevés des paramètres de l'analyseur SCT, l'analyse subjective de la Signature® semble donner un rendement semblable à celui du TEG en termes de catégorisation de l'état hémostatique. Le TEG est un appareil qui fournit donc des résultats suffisamment reproductibles pour être utilisé en clinique, ainsi que l'analyseur SCT lorsqu'il est interprété par un utilisateur expérimenté. Le point faible de l'analyseur SCT reste que son analyse est en partie subjective, malgré la présence de paramètres objectifs pouvant guider le clinicien dans son interprétation.

Un des objectifs de l'étude a été d'étudier la possibilité de remplacer l'ACT-C par un des autres appareils de mesure. Bland et Altman<sup>29</sup> ont décrit une méthode statistique permettant de comparer deux méthodes de mesure quand aucune des deux ne fournit une valeur exacte, mais plutôt une estimation indirecte. L'ACT-C, l'ACT-K et le Son ACT donnent au clinicien une estimation du temps de coagulation. Dans notre étude, la variabilité maximale de l'ACT-C était d'environ 10 %. Cette variabilité nous posant peu de problème en pratique clinique, elle a été choisie pour déterminer les limites acceptables de la dispersion des points du graphique du test de Bland et Altman, pour les différents paramètres étudiés (ACT-K et Son ACT). Les deux méthodes ont été jugées interchangeables lorsque les limites de concordance (biais  $\pm$  2SD) ne dépassaient pas les limites de variation acceptable (biais  $\pm$  10 % de la différence des mesures). Nos résultats montrent une possibilité d'interchanger l'ACT-C et l'ACT-K dans le groupe des volontaires. Pour le groupe des patients, l'ACT-C ne peut être remplacé par l'ACT-K ou le Son ACT. Cependant, en ce qui concerne les périodes pré-

induction et post-protamine, un plus grand nombre d'échantillons aurait probablement permis d'observer une interchangeabilité de l'ACT-C et de l'ACT-K, puisque le pourcentage des mesures en dehors des limites de concordance n'était que de 10,5 % (2 points sur 19). En présence d'héparine, les pourcentages des mesures en dehors des limites d'agrément sont de 61,5 % et 52,6 %, pour l'ACT-K et le Son ACT respectivement, démontrant l'impossibilité d'interchanger l'ACT-C avec tout autre appareil de mesure en CEC. Ceci souligne la nécessité de définir des seuils d'anticoagulation pour chaque type d'analyseur utilisé en chirurgie cardiaque.

Puisqu'il a été démontré que la maladie coronarienne est associée à une augmentation de plusieurs facteurs de la coagulation et de la réactivité plaquettaire,<sup>30,31</sup> les résultats du Tableau IV, montrant une tendance à l'hypercoagulabilité chez les patients coronariens, supérieure à celle des volontaires sains, ne sont pas surprenants. Cependant, de plus grands échantillons seront nécessaires afin de déterminer si cette différence est, ou non, significative.

### Conclusions

Dans des conditions réelles d'utilisation, cette étude a permis de confirmer le pourcentage de variabilité couramment attribué à l'ACT-C. Elle a permis de démontrer que le TEG est un appareil doté d'un fort pourcentage de reproductibilité et que, malgré la grande variabilité des paramètres de l'analyseur SCT, l'interprétation subjective de la courbe Signature® du SCT par un observateur expérimenté peut donner des pourcentages de reproductibilité proches de ceux du TEG.

Par ailleurs, il a été montré dans un groupe de volontaires, par une analyse de Bland et Altman, que l'ACT-C et l'ACT-K étaient interchangeables. En revanche, aucun résultat obtenu avec un activateur différent (ACT-K) ou avec un appareil tel le TEG ou le SCT ne peut se substituer à celui de l'ACT-C lorsque le patient est héparinisé pendant la CEC. Ceci souligne la nécessité de définir des seuils d'anticoagulation spécifiques à l'analyseur utilisé pour monitorer l'anticoagulation durant la CEC.

### Bibliographie

- 1 Mabry CD, Thompson BW, Read RC, Campbell GS. Activated clotting time monitoring of intraoperative heparinization: our experience and comparison of two techniques. *Surgery* 1981; 90: 889-95.
- 2 Ottesen S, Stormorken H, Hatteland K. The value of activated coagulation time in monitoring heparin therapy during extracorporeal circulation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 18: 123-8.



- 3 *Cohen JA*. Activated coagulation time method for control of heparin is reliable during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1984; 60: 121-4.
- 4 *Francis JL, Francis DA, Gunathilagan GJ*. Assessment of hypercoagulability in patients with cancer using the Sonoclot Analyzer and thromboelastography. *Thromb Res* 1994; 74: 335-46.
- 5 *Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy RJ, Ivankovich AD*. Comparison of viscoelastic measures of coagulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1989; 69: 69-75.
- 6 *Chapin JW, Becker GL, Hurlbert BJ, et al*. Comparison of thromboelastograph and Sonoclot coagulation analyzer for assessing coagulation status during orthopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3539.
- 7 *Steer PL, Krantz HB*. Thromboelastography and sonoclot analysis in the healthy parturient. *J Clin Anesth* 1993; 5: 419-24.
- 8 *Blifeld C, Courtney JT, Gross JR*. Assessment of neonatal platelet function using a viscoelastic technique. *Ann Clin Lab Sci* 1986; 16: 373-81.
- 9 *Saleem A, Blifeld C, Saleh SA, et al*. Viscoelastic measurement of clot formation: a new test of platelet function. *Ann Clin Lab Sci* 1983; 13: 115-24.
- 10 *Samra SK, Harrison RL, Bee DE, Valero V*. A study of aspirin induced changes in bleeding time, platelet aggregation, and Sonoclot coagulation analysis in humans. *Ann Clin Lab Sci* 1991; 21: 315-27.
- 11 *Schott U, Bjorsell-Östling E*. Sonoclot coagulation analysis and plasma exchange in a case of meningococcal septicaemia. *Can J Anaesth* 1995; 42: 64-8.
- 12 *Tuman KJ, McCarthy RJ, Djuric M, Rizzo V, Ivankovich AD*. Evaluation of coagulation during cardiopulmonary bypass with a heparinase-modified thromboelastographic assay. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8: 144-9.
- 13 *Gibbs NM, Crawford GPM, Michalopoulos N*. Thromboelastographic patterns following abdominal aortic surgery. *Anaesth Intensive Care* 1994; 22: 534-8.
- 14 *Caprini JA, Arcelus JL, Size G, Hoffman KN, Coats II RW, Blattner S*. Postoperative hypercoagulability and deep vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995; 9: 304-9.
- 15 *Martin P, Horkay SM, Rajah SM, Walker DR*. Monitoring of coagulation status using Thromboelastography during pediatric open heart surgery. *Int J Clin Monit Comput* 1991; 8: 183-7.
- 16 *Dorman BH, Spinale FG, Bailey MK, Kratz JM, Roy RC*. Identification of patients at risk for excessive blood loss during coronary artery bypass surgery: thromboelastograph vs coagulation screen. *Anesth Analg* 1993; 76: 694-700.
- 17 *Martin P, Greenstein D, Gupta NK, Walker DR, Kester RC*. Systemic heparinization during peripheral vascular surgery: thromboelastographic, activated coagulation time, and heparin titration monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8: 150-2.
- 18 *Lee BY, Trainor FS, Kavner D, McCann WJ*. Monitoring of heparin therapy with thromboelastography. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149: 843-6.
- 19 *Lee BY, Taha S, Trainor FS, Kavner D, McCann WJ*. Monitoring heparin therapy with thromboelastography and activated partial thromboplastin time. *World J Surg* 1980; 4: 323-30.
- 20 *Kang YG, Martin DJ, Marquez J, et al*. Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64: 888-96.
- 21 *Owen CA, Rettke SR, Walter Bowie EJ, et al*. Hemostatic evaluation of patients undergoing liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 761-72.
- 22 *Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy RJ, Ivankovich AD*. Effects of progressive blood loss on coagulation as measured by Thromboelastography. *Anesth Analg* 1987; 66: 856-63.
- 23 *Hawkins RI*. Thromboelastography of human blood after aspirin. *Clin Pharm Ther* 1972; 13: 274-8.
- 24 *DeGaetano G, Vermeylen J*. Effect of aspirin on the thrombelastogram of human blood. *Thromb Diath Haemorrh* 1973; 30: 494-8.
- 25 *Trentalange MJ, Walts LF*. A comparison of thromboelastogram and template bleeding time in the evaluation of platelet function after aspirin ingestion. *J Clin Anesth* 1991; 3: 377-81.
- 26 *Spiess BD, Logas WG, Tuman KJ, et al*. Thromboelastography used for detection of perioperative fibrinolysis: a report of four cases. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2: 666-72.
- 27 *Gravlee GP, Case LD, Angert KC, Rogers AT, Miller GS*. Variability of the activated coagulation time. *Anesth Analg* 1988; 67: 469-72.
- 28 *LaForce WR, Brudno DS, Kanto WP, Karp WP*. Evaluation of the Sonoclot Analyzer for the measurement of platelet function in whole blood. *Ann Clin Lab Sci* 1992; 22: 30-3.
- 29 *Bland JM, Altman DG*. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10.
- 30 *Knudsen L, Ryding J*. Reproducibility of the Sonoclot Signature. *Br J Anaesth* 1995; 74: A34.
- 31 *Fuster V, Chesebro JH, Frye RL, Elueback L*. Platelet survival and the development of coronary artery disease in the young adult. *Circulation* 1981; 63: 346-51.
- 32 *Hunt BJ*. The relation between abnormal hemostatic function and the progression of coronary disease. *Curr Opin Cardiol* 1990; 5: 758-65.