



**HAL**  
open science

# Volume plaquettaire moyen et dysfonction de la fistule artério-veineuse dans une cohorte prospective de patients hémodialysés chroniques

Guillaume Lano

► **To cite this version:**

Guillaume Lano. Volume plaquettaire moyen et dysfonction de la fistule artério-veineuse dans une cohorte prospective de patients hémodialysés chroniques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01952607

**HAL Id: dumas-01952607**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01952607v1>**

Submitted on 12 Dec 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté  
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Volume plaquettaire moyen et dysfonction de la fistule artério-veineuse  
dans une cohorte prospective de patients hémodialysés chroniques.**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 4 Mai 2018**

**Par Monsieur Guillaume LANO**

**Né le 11 juillet 1989 à Hyères (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NÉPHROLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur BERLAND Yvon**

**Président**

**Monsieur le Professeur BURTEY Stéphane**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur BRUNET Philippe**

**Assesseur**

**Madame le Professeur ALESSI Marie-Christine**

**Assesseur**

**Madame le Docteur SALLEE Marion**

**Assesseur**





**Faculté  
de Médecine**

Aix-Marseille Université

**Volume plaquettaire moyen et dysfonction de la fistule artério veineuse  
dans une cohorte prospective de patients hémodialysés chroniques.**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 4 Mai 2018**

**Par Monsieur Guillaume LANO**

**Né le 11 juillet 1989 à Hyères (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NÉPHROLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur BERLAND Yvon**

**Président**

**Monsieur le Professeur BURTEY Stéphane**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur BRUNET Philippe**

**Assesseur**

**Madame le Professeur ALESSI Marie-Christine**

**Assesseur**

**Madame le Docteur SALLEE Marion**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Caroline MOUTTET
- \* Logistique : Joëlle FRAVEGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUBE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs  
DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs  
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs  
O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs  
P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs  
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président  
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs  
A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs  
H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur  
W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs  
S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs  
E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur  
P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs  
R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur  
P. MUSTACCHI (U.S.A.)



<b>1990</b> MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b> MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b> MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b> MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b> MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b> MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b> MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b> MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b> MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b> MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b> MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b> M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b> M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b> M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b> M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b> M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
*RIDINGS Bernard Surnombre*

ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
*SAMBUC Roland Surnombre*  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal

THUNY Franck  
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPIANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel  
VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL**

BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud ( <i>Disponibilité</i> )	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
KERBAUL François (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
*MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre*  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
*ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre*  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
*LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre*  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
CURVALE Georges (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*  
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*  
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,**

**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
SEITZ Jean-François (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCLA Anne (PU-PH)  
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
TOGA Caroline (MCU-PH)  
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BOUBLI Léon (PU-PH)  
BRETTELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)



BERBIS Julie (MCU-PH)  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

#### **IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
OLIVE Daniel (PU-PH)  
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### **MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
PAROLA Philippe (PU-PH)  
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

#### **MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

#### **NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
RACCAH Denis (PU-PH)  
VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

#### **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

#### **OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
HOFFART Louis (PU-PH)  
MATONTI Frédéric (PU-PH)  
*RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre*

#### **HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
COSTELLO Régis (PU-PH)  
CHIARONI Jacques (PU-PH)  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### **MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

LEONETTI Georges (PU-PH)  
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)  
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

#### **MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
VITON Jean-Michel (PU-PH)

#### **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

#### **NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
BRUNET Philippe (PU-PH)  
BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
MOAL Valérie (PU-PH)

#### **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
FUENTES Stéphane (PU-PH)  
REGIS Jean (PU-PH)  
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
GRAILLON Thomas (MCU PH)

#### **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
FELICIAN Olivier (PU-PH)  
PELLETIER Jean (PU-PH)

#### **PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OUDIN Claire (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)  
 VALLI Marc (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)  
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018  
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre  
 GREILLIER Laurent (PU-PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## Aux Membres du jury

A Monsieur le Professeur Yvon Berland,

Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger ce travail en présidant mon jury de thèse. Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir soutenu tout au long de ces années de formation.

A Monsieur le Professeur Stéphane Burtey,

Cher Stéphane, merci d'avoir dirigé cette thèse avec disponibilité et enthousiasme. Merci de m'avoir tant appris, aussi bien sur le plan médical ou scientifique, que sur le plan humain. Une bonne partie du néphrologue que je suis tente de s'inspirer de toi. J'ai hâte de poursuivre ma formation scientifique à tes cotés.

A Monsieur le Professeur Philippe Brunet,

Merci pour votre écoute, votre gentillesse et votre bienveillance naturelle. Votre empathie et votre souci du bien-être de nos patients sont, pour moi, une grande source d'inspiration.

A Madame le Docteur Marion Sallée,

Chère Marion, merci d'être à mes côtés en ce jour si important. J'ai apprécié travailler et apprendre à tes côtés, à l'hôpital ou dans notre passion commune pour la N-acetylcystéine. Ta rigueur et ton savoir m'ont permis de progresser. Merci pour ta grande contribution à la réalisation de cette thèse.

A Madame le Professeur Marie-Christine Alessi,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je mesure vos grandes connaissances sur le sujet et j'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes. Merci d'avoir accepté de m'accueillir dans votre unité de recherche pour la poursuite de ma vie scientifique.

A tous les éminents membres du service de néphrologie

Aux Professeurs Dussol, Moal et Jourde-Chiche, merci de m'avoir transmis votre passion et votre science néphrologique, la plus des belles spécialités.

Au Docteur Moussi-Frances, Julie, merci pour ce semestre, ton humanité et tes convictions m'ont énormément appris.

Aux Docteurs Legris, Purgus, Robert, Bouchouareb, Laforêt et Von Kotze c'est un réel plaisir de travailler avec vous au quotidien.

Aux Docteurs Pelletier et Bataille, initiateurs de cette cohorte et sans qui cette thèse n'existerait pas !

A tous les co-internes :

A Lucie, co-VP, co-interne, co-tout. Bientôt 10 ans qu'on se connaît et 10 ans que tu me fais rêver, ne change rien.

A Mickael, ennemi juré de Lucie, on ne peut pourtant pas faire plus pacifique et enthousiaste que toi. Par contre, je reste le meilleur aux échecs et aux tâches ménagères.

A Megan, parce qu'il faut te citer, sinon je sais que je vais me faire défoncer ! Mais en vrai, il faut avouer que ton énergie bourgeoise rend un semestre très joyeux !

A Marion G, tu as presque été ma co-interne ce semestre et c'est grâce à toi que j'ai pu avancer tout ça ! Merci encore.

A tous les autres qui n'ont pas été mes co-internes directs et qui ne sont pas cités ailleurs, je sais vous allez être déçus mais je ne citerai pas tous les prénoms parce qu'il y en a trop et j'ai peur d'oublier quelqu'un. Merci pour toutes ces années à vos côtés et merci d'être là ce soir. Venez me voir tout de suite je vous remercierai directement !

### A l'Association Nephro Foot

Monsieur le fondateur, BG, notre buteur intermittent, continue à nous gueuler dessus comme ça, on adore ! Merci aussi pour ces 6 mois à la N1, c'était Top.

Monsieur le président, Guigui, notre buteur hebdomadaire, ta bonne humeur continuera d'illuminer les terrains de foot et le monde de la néphrologie. Merci de m'avoir couvé et guidé lors ce premier semestre si difficile !

Aux solides : Rori, godefly, mathieu, Raph, Julius, Cédric, Nico, Carvelos, Mahmoud, on progresse les gars, on va atteindre les sommets !

### Aux membres du VERCM (enfin le CV2N plutôt !) :

A Laetitia Dou, tu m'as fait découvrir et aimer la recherche, appris toutes les bases de ces logiciels qui me terrorisaient (excel, graphpad,...), sans toi je n'aurais jamais réussi à faire tout ça ! Merci encore et à l'année prochaine pour de nouvelles aventures.

Claire, Stéphane, Natalie, Camélia, j'ai vraiment beaucoup apprécié votre compagnie durant mon année de Master !

### A la Casamance :

Aux Docteurs Roubicek, Faure, Martinat et Choulet, merci d'avoir su me faire confiance et de m'avoir fait connaître tous vos très sympathiques patients.

### A ma famille :

A ma très chère maman, sans qui je ne serai bien évidemment jamais arrivé là... C'est toi qui m'a donné cette envie de m'occuper des autres, et je ne t'en remercierai jamais assez. Cette thèse est aussi la tienne.

A mon père, à ta façon bien à toi, tu m'as toujours soutenu et je sais que je peux compter sur toi dans les moments difficiles. Tu m'as aussi transmis tes passions (bateau, plongée, moto) et je t'en suis vraiment reconnaissant ! Merci pour tout.

A Jéré, mon frère, s'il y en a un qui a sa part de responsabilité dans tout ça c'est bien toi ! Jamais je ne serai devenu médecin sans toi... Tu es une magnifique personne et je suis fier d'être ton frère. Prend bien soin de toute ta petite famille, et de toi...

Papy et Mamie Vallin, vous êtes les meilleurs grands parents dont on puisse rêver, j'ai beaucoup de chance de vous avoir. Merci pour votre amour, je vous aime.

A Mamie Lano, du haut de tes 93 ans tu veilles sur nous et nous veillons sur toi, tu es une grand-mère formidable et tes conseils m'ont toujours été très précieux. Je t'aime aussi.

A papy Roger, je sais que tu aurais été très fier de moi et tu as une grande part de responsabilité dans mon envie d'entreprendre des études supérieures. Tu me manques.

A Vero, Mathias, Emmy, Coline, Marilou, inutile de vous dire à quel point je vous aime et comme j'aime être avec vous.

A mon frère et ma sœur Timothée et Clémence et leur maman Florence :

A JB, Henya, Julie, Jeff, Angie, Jenna, Jess, Nico, Ulysse, Basile : On ne se voit pas aussi souvent que je le voudrais, vous êtes très importants pour moi.

A Isabelle, Thierry, Isabelle, Alex et Nico, Martine, Fredo, Emma, Océane, Ophélie, Ludo: La famille ! Merci à tous pour tous ces bons moments passez avec vous et pour tout ceux à venir.

A ma belle-famille :

A Cloé, ma belle sœur, tu comptes beaucoup pour moi, courage tu seras bientôt la plus belle avocate que ce monde ait connu !

A Marie Luce et Jacky, les beaux-parents que je ne mérite pas ! Merci de m'avoir accepté dans votre famille et merci pour toute l'affection que vous me témoignez.

A Luna, tu es un chat, mais tu mérites vraiment cette dédicace tellement tu me soutiens !

Au Cap Corse.

A mes Amis, ma seconde famille :

On partage tellement de chose qu'il faudrait une thèse dédiée pour en parler.

Julien (et Carole !) et Paul (et Anais !), le trident magique, impossible de résumer comme ça à quel point vous faites parties de moi, pour toujours.

Tom, toutes ces années passées sous nos toits communs nous unissent à jamais. Tu es loin, faut qu'on se voie plus.

Simon, voilà tu as ton paragraphe t'es content ? Tu ne mérites pas plus de toute façon. Bon, en vrai, je t'aime un peu quand même.

Benoit, sans toi non plus je n'aurais jamais réussi à être médecin... on a tellement fait de choses que j'ai l'impression d'avoir déjà passé une vie entière avec toi ! Mais ce n'est que le début !

A ceux qui ont partagé ces années avec moi : Vincent, Alex, Julie, Steph, Justine, Thomas, Pym's, et tous les autres...

A Lea, mon amour

Merci d'être ma vie, tu es la personne la plus merveilleuse qu'il puisse être et je suis fier de bientôt devenir ton mari.

Je t'aime.

PS : merci de tous la remercier car sans elle, 508 fautes d'orthographe seraient présentes dans cette thèse.



# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

I.	La fistule artérioveineuse (FAV) et ses complications.....	2
a)	Anomalies anatomiques.....	2
b)	Anomalies de l'hémostase.....	2
II.	Les plaquettes au cours de l'insuffisance rénale chronique.....	4
III.	Le volume plaquettaire moyen.....	4
IV.	Le VPM dans la population non insuffisante rénale chronique.....	5
V.	Le VPM au cours de l'insuffisance rénale chronique.....	5

## MATERIEL ET METHODE

I.	Sujets.....	6
II.	Populations étudiées.....	6
III.	Définitions des évènements.....	7
IV.	Données biologiques.....	7
V.	Analyses statistiques.....	8

## RESULTATS

I.	Inclusions.....	9
II.	Caractéristiques.....	11
III.	Survenue d'un évènement de FAV selon le niveau de VPM.....	11
IV.	Objectifs secondaires.....	15
a)	Sur la cohorte FAV.....	15
b)	Sur la cohorte entière.....	19

<b>DISCUSSION.....</b>	<b>20</b>
------------------------	-----------

<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>23</b>
---	-----------

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>30</b>
------------------------------------	-----------

<b>ANNEXES.....</b>	<b>31</b>
---------------------	-----------

## **INTRODUCTION**

### **I. La fistule artérioveineuse (FAV) et ses complications**

La FAV est la voie d'abord vasculaire de 78% des patients en hémodialyse en France (1). Les dysfonctions de fistules artério-veineuses (FAV) natives (N) ou prothétiques (P) à type de thrombose ou de sténose sont des complications fréquentes. Elles sont responsables de 30% des hospitalisations des hémodialysés chroniques (2). Les facteurs principaux à l'origine de la formation de sténose vasculaire et de thrombose sont le contenant (le vaisseau) et le contenu (les éléments circulants).

#### a) Anomalies anatomiques

L'anastomose artério-veineuse modifie la géométrie du flux sanguin. Elle est responsable de l'existence d'un flux turbulent et d'une augmentation du shear stress dans la portion veineuse. Ces anomalies conduisent à l'apparition d'une hyperplasie intimale pouvant évoluer jusqu'à la sténose hémodynamiquement significative (3,4). Les sténoses de FAV, en fonction de leur siège, peuvent aboutir à une réduction du débit sanguin et/ou à une augmentation des pressions de retour. Cette augmentation de pression de retour peut conduire à une recirculation sanguine et à une baisse de qualité de dialyse. Les sténoses prédisposent à la survenue d'une thrombose aiguë de FAV, pouvant entraîner la perte de l'accès vasculaire, potentiellement mortelle si une autre voie d'abord n'est pas disponible rapidement.

#### b) Anomalies de l'hémostase

L'IRC est responsable de troubles de l'hémostase (5). Il existe une augmentation de la fréquence des saignements (6) mais aussi des événements thrombotiques artériels (7–9) et veineux (10,11). La physiopathologie de ces anomalies n'est pas entièrement élucidée. Plusieurs acteurs sont en cause : la thrombopathie acquise du patient urémique peut-être aussi bien pro ou anti-agrégante (12–15); le stress oxydant et l'inflammation chronique sont responsables d'une dysfonction endothéliale induisant

un phénotype pro-coagulant (16–20). Dans le contexte urémique, plusieurs facteurs circulants ont été identifiés comme favorisant ou associés à la thrombose de fistule : les toxines urémiques activatrices du facteur tissulaire (21,22), les facteurs de croissance tels que le Platelet Derived Growth Factor (PDGF) et le Transformed Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) (23), les anticorps antiphospholipides, les déficits en antithrombine, protéine C et S, les mutations du facteur V Leiden ou encore les anomalies de la NO-synthase ou de PAI-1 (5).

Prévenir la dysfonction de l'abord vasculaire est susceptible d'éviter la thrombose de cet abord et ses conséquences : sa perte et le stress lié à l'intervention chirurgicale de thrombectomie souvent traumatisante chez des patients déjà soumis à des souffrances physiques et psychologiques. La surveillance de la FAV n'est pas simple. La détection des signes de sténose et des états pré-occlusifs passent par une surveillance rigoureuse des paramètres de dialyse (débit sanguin, pression artérielle, pression veineuse, KT/V, taux de recirculation). Des stratégies de surveillance, axées sur l'échographie-doppler ont été proposées (24) permettant le dépistage précoce des sténoses dans le but de réduire les événements thrombotiques de FAV (25,26). Dans notre centre, nous avons une politique proactive de surveillance de la survenue des sténoses hémodynamiquement significatives par la mesure du débit de la FAV. Elle se fait par méthode Transonic® et/ou échographie-doppler chez les patients à risque (sténose connue, récurrence fréquente). Une baisse de débit jugée significative conduit à la réalisation d'une exploration et du traitement endovasculaire de ces sténoses.

Aucun traitement médicamenteux préventif n'a, à ce jour, prouvé son efficacité. Les différents traitements antiagrégants, anticoagulants ou réducteurs de l'inflammation vasculaire n'ont pas permis de mettre en évidence de bénéfice pour prévenir les dysfonctions de FAV (27–29). Ces études ont été réalisées sur des patients porteurs d'une FAV sans cibler spécifiquement les patients à risque de dysfonction, qui auraient le plus bénéficié de la thérapeutique préventive. Il n'existe pas de marqueur biologique simple, reproductible et peu coûteux permettant d'identifier les patients présentant un surrisque de dysfonction de leur abord vasculaire. Certains marqueurs comme MCP-1 ou IL-1 ont déjà été proposés (30) mais ils ne sont pas utilisés en pratique courante. L'identification d'un biomarqueur de dysfonction de la FAV permettrait de mieux cibler les patients à haut risque, en particulier ceux n'ayant pas encore fait d'évènement, en leur proposant une surveillance plus rapprochée et d'envisager des thérapeutiques préventives.

## **II. Les plaquettes au cours de l'insuffisance rénale chronique**

Les plaquettes sont des acteurs essentiels de l'hémostase primaire. Elles circulent dans les vaisseaux sous forme inactive en absence de stimulation. Lors d'une lésion endothéliale, elles s'activent pour adhérer au sous-endothélium et entre elles, aboutissant à la formation du clou plaquettaire, étape essentielle du processus hémostatique. Au cours de l'IRC, des anomalies des fonctions plaquettaires ont été décrites. La thrombopathie urémique est caractérisée par des anomalies intrinsèques plaquettaires comme l'augmentation de l'exposition des phosphatidylsérines ou une surexpression de la P-selectine responsables d'un phénotype proagrégant (31). Au cours de l'IRC, la présence de microparticules procoagulantes, de monocytes procoagulants (5), et la dysfonction endothéliale jouent un rôle dans l'activation plaquettaire. Les toxines urémiques indoliques jouent un rôle dans la dysfonction endothéliale et plaquettaire de même que le TMAO (32,33). L'étude de l'activation plaquettaire pourrait être un moyen d'identifier les patients à risque de dysfonction de la FAV. Afin d'identifier un marqueur utilisable en pratique clinique, nous nous sommes intéressés au volume plaquettaire moyen (VPM). Il s'agit d'un marqueur d'activation plaquettaire, prédictif des événements cardiovasculaires dans la population générale.

## **III. Le volume plaquettaire moyen**

Le VPM est mesuré en routine sur l'hémogramme classique. Sa valeur normale est de 7,2 à 11fl. Il est inversement corrélé à l'âge de la plaquette. À l'état d'équilibre, il est inversement corrélé au nombre de plaquettes, ainsi la masse plaquettaire dans l'organisme est quasi constante (34). Dans les thrombopénies aiguës, son augmentation oriente vers une étiologie périphérique, expliqué par la production de thrombopoïétine aboutissant à générer des plaquettes jeunes plus grandes (35,36). Dans les thrombopénies chroniques, un VPM élevé signe une thrombopathie constitutionnelle. L'augmentation du VPM est un marqueur d'activité accrue de la plaquette, reflétant la présence de plaquettes jeunes, plus réactives aux stimuli (37–40). Les différences de morphologie ou de physiologie plaquettaire sont déterminées pendant la thrombopoïèse, avant ou pendant la fragmentation du mégacaryocyte. Les grandes plaquettes produisent plus de granules denses et alpha, agrègent plus rapidement après une stimulation par l'ADP et/ou le collagène et sécrètent davantage de PDGF, de TGF- $\beta$ , de fibrinogène et de b-thromboglobuline. Elles ont une réactivité

fonctionnelle plus élevée. Le temps de saignement, moyen historique d'exploration de l'hémostase primaire, est inversement corrélé au VPM (41).

#### **IV. Le VPM dans la population non insuffisante rénale chronique**

Le VPM a été étudié dans la population générale comme marqueur ou facteur de risque de survenue d'évènements cardio-vasculaires (42,43). De nombreuses publications l'ont défini comme marqueur de risque biologique dans des pathologies prédisposantes aux évènements cardio-vasculaires comme l'HTA (44,45), le diabète (46), le syndrome métabolique (47), le syndrome d'apnée du sommeil (48), la prééclampsie (49). Le VPM est associé à un surrisque d'évènements thrombotiques au cours des pathologies néoplasiques, auto-immunes ou des infections chroniques (50). Au cours du diabète, son association avec la survenue des complications microvasculaires et sa corrélation avec l'HbA1c a été rapporté (51). Il a été proposé comme facteur pronostic de mortalité ou de récurrence dans les pathologies cardio-vasculaires aiguës : l'infarctus du myocarde (52)(53), l'AVC ischémique (54), l'ischémie mésentérique, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. L'influence de certains médicaments a été étudiée : l'érythropoïétine augmente le VPM (55), tandis que les statines le diminue (56). Son élévation est prédictive d'une mauvaise réponse au clopidogrel (57). L'ensemble de ces travaux montrent que l'augmentation du VPM est un marqueur biologique de survenue d'évènements cardiovasculaires, de récurrence et de gravité de ces évènements.

#### **V. Le VPM au cours de l'insuffisance rénale chronique**

Quelques études se sont intéressées au VPM dans la population des insuffisants rénaux chroniques non dialysés. Il est inversement corrélé au débit de filtration glomérulaire (DFG). Son augmentation est associée à la survenue de coronaropathies (58,59). L'épuration extra rénale est responsable d'une diminution du VPM pendant la séance d'hémodialyse, probablement par consommation des plaquettes les plus excitables, avec normalisation rapide après la fin de la séance (60,61). La membrane d'hémodialyse est à l'origine d'une activation plaquettaire (5). L'introduction de l'EPO est responsable d'une augmentation du VPM (62). La présence d'une carence martiale, fréquente dans cette population et altérant la mégacaryopoïèse, augmente le VPM (63).

Les données de la littérature sur l'impact de l'élévation du VPM chez les hémodialysés chroniques restent pauvres. Deux études ont retrouvé un lien avec la survenue de coronaropathie (64,65). Une étude récente portant sur une cohorte rétrospective nationale comportant 149 000 hémodialysés chroniques retrouvait une corrélation entre une augmentation du VPM et la mortalité (66) mais pas avec la survenue d'évènements cardiovasculaires.

Nous proposons d'étudier prospectivement le VPM dans notre cohorte d'hémodialysés chroniques comme marqueur prédictif de dysfonction de la FAV (survenue de sténose et de thrombose aiguë). Nous étudierons également la mortalité, la survenue d'évènements cardio-vasculaires ou d'évènements hémorragiques graves.

## **MATERIEL ET METHODE**

### **I. Sujet**

Nous avons inclus en juin 2014 l'ensemble des patients en hémodialyse chronique de l'hôpital de la Conception (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille). Les critères d'exclusions étaient : données biologiques manquantes (numération plaquettaire, volume plaquettaire moyen), présence d'amas plaquettaire, thrombopénie < 50 G/L, début hémodialyse < 3 mois, refus de participer à l'étude, incapacité de donner un consentement éclairé.

### **II. Populations étudiées**

Les patients ont été suivis de manière prospective jusqu'au 1<sup>er</sup> juin 2016 (soit un total de 2 ans de suivi).

Deux populations ont été étudiées :

- Cohorte globale : l'ensemble des patients,
- Cohorte FAV : l'ensemble des patients en excluant les porteurs d'un cathéter veineux central à l'inclusion.

Chaque population a été divisée en 4 sous-groupes, déterminés par les quartiles du VPM : groupe 1 < 25% percentile ; groupe 2 entre le 25% percentile et la médiane ; groupe 3 entre la médiane et le 75% percentile ; groupe 4  $\geq$  75% percentile.

Les caractéristiques cliniques et biologiques, les antécédents, les traitements ainsi que les paramètres d'hémodialyse ont été relevés.

### **III. Définition des évènements**

Evènement sur la FAV : critère composite comprenant soit la survenue d'une thrombose de la FAV (diagnostic clinique par abolition du pouls, du thrill à la palpation et du souffle vasculaire à l'auscultation) soit la survenue d'une dysfonction de la FAV nécessitant un traitement endovasculaire. Le diagnostic de dysfonction de la FAV est portée soit cliniquement (allongement du temps de compression, diminution du thrill, formation d'une circulation veineuse collatérale, œdème du bras porteur de la FAV, palpation d'une sténose), soit devant des altérations des paramètres de dialyse (chute du kt/v, augmentation significative des pressions veineuses, impossibilité d'obtenir le débit sanguin habituel) soit par une chute du débit de plus de 20% au Transonic® ou sténose à l'écho-doppler avec chute du débit sanguin d'au moins 20%.

Évènements cardio-vasculaires majeurs : critère composite comprenant la survenue d'un infarctus du myocarde, d'une coronaropathie (épreuve d'effort positive ou angor fonctionnel ayant secondairement abouti à une coronarographie), d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec atteinte trophique ou nécessité de revascularisation, d'ischémie aiguë des membres inférieurs, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'ischémie mésentérique, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire.

Évènements hémorragiques : hémorragie sévère ayant entraîné une hospitalisation ou nécessité une transfusion.

Mortalité : les décès ont été relevés durant toute la période de suivi.

### **IV. Données biologiques**

Les bilans biologiques ont été réalisés lors du bilan mensuel habituel au moment de l'inclusion des patients (Juin 2014). Les tubes ont été prélevés en début de séance sur l'aiguille artérielle au cours de la séance du milieu de semaine. Le tube de numération formule sanguine est prélevé sur tube EDTA, et transmis au laboratoire dans un délai inférieur à 2h. L'analyse du VPM a été effectuée sur automate Sysmex par méthode d'impédancemétrie et de focalisation dynamique. Le VPM est calculé selon la formule plaquettocrite (%) / nombre total de plaquettes (G/L) x 10<sup>5</sup>. Un second prélèvement à 6 mois (Janvier 2015) a été effectué dans les mêmes conditions.

## **VI. Analyses statistiques**

L'objectif principal était d'observer s'il existe une différence d'incidence des évènements sur FAV en fonction du VPM.

Les objectifs secondaires étaient d'observer :

- La variation du VPM à 6 mois d'intervalle sur la cohorte FAV
- La différence d'incidence de chacun des composants compris dans l'évènement composite « évènement de FAV » : thrombose aigue de FAV ou dysfonction significative de FAV en fonction du VPM
- La corrélation du VPM et des toxines urémiques indoxyl sulfate (IS), indol acetic acid (IAA) et paracresyl sulfate (PCS) dans la cohorte FAV.
- Etude du niveau moyen de VPM en fonction de l'abord vasculaire : FAV native, FAV prothétique, cathéter veineux central.
- La différence d'incidence de la survenue d'un évènement cardio-vasculaire en fonction du VPM en incluant les patients porteurs de cathéter veineux centraux.
- La différence d'incidence de la survenue d'un évènement hémorragique en fonction du VPM en incluant les patients porteurs de cathéter veineux centraux.
- La différence d'incidence de mortalité en fonction du VPM en incluant les patients porteurs de cathéter veineux centraux.

Analyse univariée : les données descriptives sont exprimées pour les variables qualitatives en pourcentage et pour les variables quantitatives en moyenne et écart type ou en médiane et valeur extrême lorsque leur distribution est non gaussienne. Le test utilisé pour déterminer le caractère paramétrique ou non est le Shapiro-Wilk normality test. Si la distribution est gaussienne, le test utilisé est le one way analysis of variance. Si la distribution n'est pas gaussienne le Kruskal-Wallis test. Les corrélations entre les différentes variables sont déterminées par le test de Spearman et le test du chi-2. Les probabilités de survie et les incidences cumulées sont estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées selon le test du log-rank. La survie est censurée par le décès ou la survenue du premier évènement. L'arrêt de la technique ou le transfert vers un autre traitement, la transplantation rénale ou le changement de centre d'hémodialyse n'était prise en compte que si le patient était ensuite perdu de vue. Lorsque les patients présentent plusieurs évènements, seul le premier est utilisé dans l'analyse. Une valeur de  $p < 0,05$  est considérée comme étant statistiquement



significative. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPadPrism.

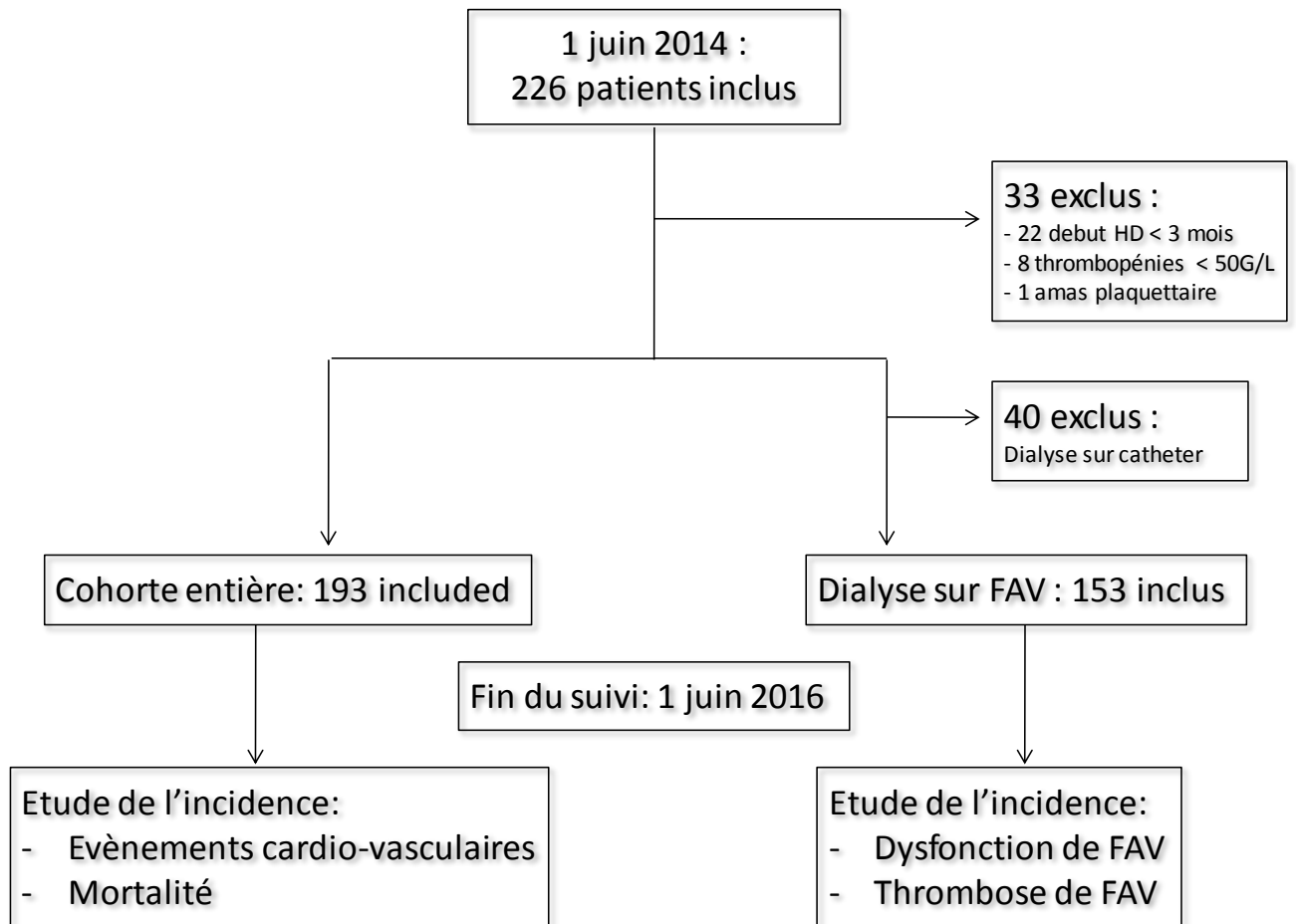
Un modèle de Cox univarié pour chacune des variables cliniques et biologiques d'intérêt (VPM, taux de plaquette, FAV native, absence de traitement par AAP, d'AVK ou de statine, albumine, CRP, Hb, CST, traitement par EPO) permis d'individualiser les variables les plus significatives en analyse univariée ( $p < 0.20$ )

Un modèle de Cox avec variables dépendantes du temps (analyse multivariées) à hasard proportionnel a été construit. Les covariables utilisées ont été choisies à partir des variables décrites dans la littérature comme pouvant avoir un impact sur la fonctionnalité de la FAV et/ou significative en modèle univarié à l'aide du logiciel R (67) et du package Survival.

## RÉSULTATS

### I. Inclusions

226 patients hémodialysés ayant accepté le prélèvement étaient présents dans le centre de dialyse le 1/06/2014. 33 ont été exclus (8 pour thrombopénie, 1 pour amas plaquettaire, 22 pour début de l'hémodialyse inférieur à 3 mois). 193 patients ont finalement été inclus (**flow chart figure 1**). À la fin de la période de suivi soit le 1/06/2016, 95 patients étaient toujours en dialyse dans le centre, 15 patients ayant changé de centre d'hémodialyse pour lesquels les données médicales étaient disponibles, 24 patients avaient été transplantés, 56 patients étaient décédés et 3 patients perdus de vue (1 récupération rénale puis perdu de vue, 2 changements de centre de dialyse puis perdus de vue). La médiane de suivi était de 620 jours. La cohorte FAV est composée de 153 patients. A la fin du suivi, 81 patients étaient toujours en dialyse dans le centre, 11 avaient changé de centre de dialyse pour lesquels les données médicales étaient disponibles, 20 patients avaient été transplanté rénal, 40 patients étaient décédés et un perdu de vue. La médiane de suivi était de 644 jours.



**Figure 1:** Flow chart de l'étude

## II. Caractéristiques

Le VPM moyen dans le groupe des patients dialysés sur FAV était de 10,8 fl [7,8-13,5] et les quartiles sont les suivants : groupe 1 :  $VPM \leq 10\text{fl}$  ; groupe 2 :  $10,1\text{fl} \leq VPM < 10,7\text{fl}$  ; groupe 3 :  $10,7\text{fl} \leq VPM < 11,5\text{fl}$  ; groupe 4 :  $VPM \geq 11,5\text{fl}$ . Les caractéristiques de la population sont présentées dans **le tableau 1** : les 4 groupes étaient comparables en dehors d'une créatinine ( $p=0.05$ ) et d'une albumine ( $p=0.06$ ) plus basses dans le groupe 1. On note une absence de différence dans les taux de toxines urémiques indoxyl sulfate, indol acétique acid et paracresyl sulfate entre les différents quartiles. Les caractéristiques de la population totale sont présentées dans le tableau en annexe (**annexe 1**).

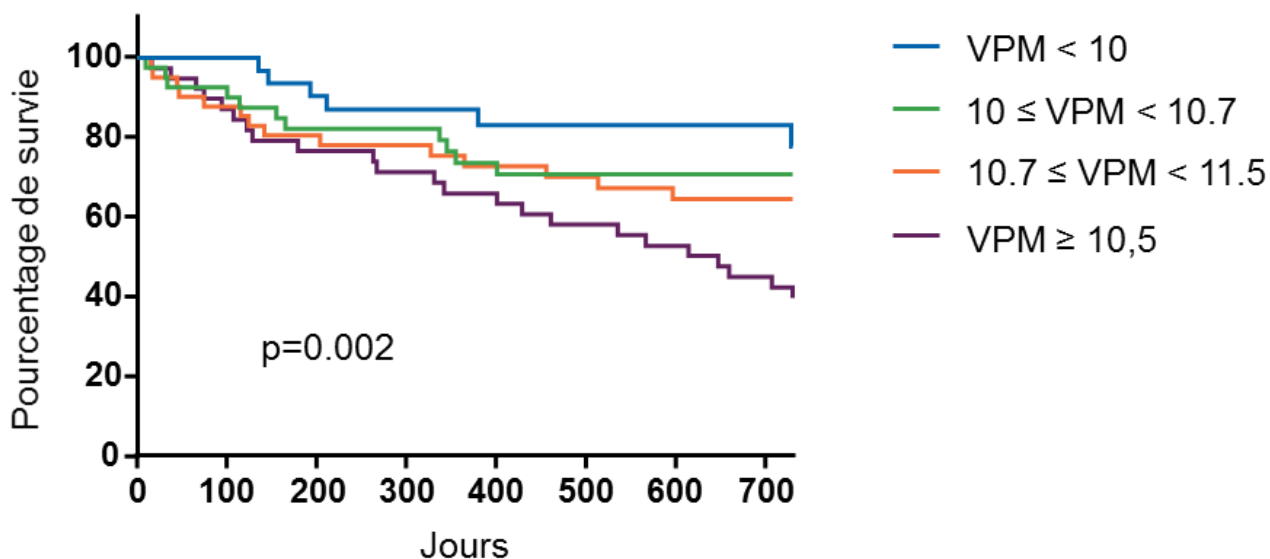
## III. Association entre le VPM et la survenue d'un évènement de FAV

43 dysfonctions de la FAV et 29 thromboses de la FAV (72 évènements) sont survenues chez 54 patients (35%), avec un délai médian de 259 jours. 18 patients ont présenté les deux évènements. Seul le 1<sup>er</sup> évènement a été pris en compte pour le critère composite. Le 1<sup>er</sup> évènement était chez 37 patients (69%) une dysfonction de la FAV et 17 patients (31%) une thrombose aiguë de la FAV. L'analyse en Kaplan-Meier (**figure 2**) montre une différence statistiquement significative dans la survenue de cet évènement composite en fonction des groupes avec une incidence plus importante pour chaque augmentation de quartile : on note une incidence plus grande ( $p=0.001$ ) dans le groupe 4 avec 23 évènements (59%), 14 (34%) dans le groupe 3, 11 (27%) dans le groupe 2 et 6 (18%) dans le groupe 1. L'analyse multivariée (**figure 3**) par méthode de Cox montre une association indépendante entre le VPM et le risque de survenue d'un évènement, l'Odd Ratio (OR) est de 1,66 [1.24-2.23]  $p=0.0007$ . Le fait d'avoir une FAV native et de ne pas prendre d'antiagrégant plaquettaire sont des facteurs protecteurs avec respectivement un OR 0.46 [0.19-0.95]  $p=0.04$  et 0.50 [0.26-0.98]  $p=0.04$ .

**Le tableau 2** présente les caractéristiques démographiques et biologiques comparatives entre les patients ayant présenté un évènement de FAV et ceux n'en ayant pas présenté. On note une tendance à une plus grande fréquence de fistule prothétique dans le groupe ayant présenté l'évènement composite (30% contre 17%  $p=0.10$ )

	Groupe 1 VPM<10.1 n=33	Groupe 2 10.1≤VPM<10.8 n=40	Groupe 3 10.8≤VPM<11.6 n=41	Groupe 4 VPM≥11.6 n=39	cohorte FAV n=153	p
Age, années, moyenne (DS)	68,1(16,9)	64,8(15,9)	65,8(14,5)	63,7(19)	65,5(16,5)	0,66
Femme n(%)	16(48)	18(45)	13(32)	15(38)	62(41)	0,46
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moyenne (DS)	23,6(4,4)	24,8(4,4)	25,2(5,2)	24,4(4,7)	24,6(4,6)	0,56
Ancienneté IRCT, années, moyenne (DS)	8,1(8,4)	6,9(10,5)	8,5(8,1)	7,9(8,7)	7,8(8,8)	0,44
Transplantation n(%)	5(15)	3(7)	6(15)	8(20)	22(14)	0,43
<i>Acces vasculaires n(%)</i>						
FAV native	24(73)	31(78)	34(82)	31(79)	120(78)	0,76
FAV prothétique	9(27)	9(22)	7(18)	8(21)	33(22)	0,76
<i>Nephropathies n(%)</i>						
Diabete	6(8)	7(17)	8(20)	10(26)	31(20)	0,80
Vasculaire	8(24)	9(22)	7(17)	6(15)	30(20)	0,73
Glomerulopathie	7(21)	8(20)	10(24)	4(10)	29(19)	0,41
Interstitielle	5(15)	6(15)	6(15)	6(15)	23(15)	0,99
Polykystose	3(9)	1(2)	1(2)	3(8)	8(5)	0,44
Indéterminé/autre	4(12)	9(22)	9(22)	10(26)	32(21)	0,54
<i>Comorbidités n(%)</i>						
Insuffisance cardiaque	10(30)	10(25)	8(20)	10(26)	38(25)	0,45
Fibrillation auriculaire	9(27)	12(30)	11(27)	14(36)	46(30)	0,81
Cardiopathie ischémique	9(27)	12(30)	17(41)	16(41)	54(35)	0,45
Accident vasculaire cérébral	4(12)	6(15)	2(5)	7(18)	19(12)	0,32
Thrombose veineuse	8(24)	4(10)	4(10)	3(8)	21(14)	0,14
Dyslipidémie	13(36)	12(30)	17(41)	20(51)	61(40)	0,26
Tabac actif/ancien	11(35)	17(49)	18(50)	20(54)	66(43)	0,47
Diabete	10(30)	15(37)	15(37)	15(38)	55(40)	0,91
Hypertension artérielle	28(85)	37(92)	35(85)	35(90)	135(88)	0,69
Artériopathie oblitérante des membres inf	7(21)	10(25)	11(27)	12(31)	40(55)	0,83
Insuffisance respiratoire chronique	1(3)	5(12)	2(5)	3(8)	11(7)	0,41
Cancer	6(19)	10(25)	8(20)	6(15)	30(20)	0,76
<i>Données biologiques moyenne (±DS)</i>						
Hémoglobine (g/dl)	10,8(1,9)	10,6(1,4)	10,6(1,1)	10,7(1,0)	10,7(1,2)	0,9
Platquette (G/L)	219(76)	225(87)	205(60)	153(47)	200(74)	<0,0001
VPM (fl)	9,5(0,5)	10,3(0,1)	11,0(0,2)	12,8(0,5)	10,8(1,1)	<0,0001
VPM/Platquette*100	49(15)	53(22)	59(18)	89(29)	62(27)	<0,0001
Leucocytes (G/L)	6,8(1,9)	7,4(2,9)	6,6(2,7)	6,4(2,1)	6,7(2,5)	0,36
Neutrophiles (G/L)	4,6(1,6)	5,1(2,9)	4,4(2,4)	3,9(1,7)	4,5(2,3)	0,15
Lymphocytes (G/L)	1,2(0,5)	1,3(0,5)	1,2(0,4)	1,5(0,8)	1,3(0,6)	0,26
B2 microglobuline (mg/L)	28,4(7,8)	26,7(6,5)	29,4(5,3)	26,9(8)	27,9(6,9)	0,09
Urée (mmol/L)	20,1(4,6)	22,1(6,9)	21,7(7,7)	21,3(5,0)	21,3(6,3)	0,81
Creatinine (µmol/L)	704(228)	784(232)	849(265)	751(190)	776(234)	0,05
Potassium (mmol/L)	4,8(0,6)	5,1(0,8)	5,0(0,7)	4,9(0,6)	5,0(0,7)	0,32
Bicarbonate(mmol/L)	20,3(2,1)	20,6(2,4)	21,1(2,5)	21,3(2,4)	21,0(2,3)	0,53
Calcium (mmol/L)	2,34(0,11)	2,39(0,12)	2,38(0,17)	2,32(0,17)	2,36(0,17)	0,27
Phosphate (mmol/L)	1,54(0,51)	1,67(0,73)	1,68(0,71)	1,45(0,49)	1,60(0,60)	0,34
Albumine (g/L)	36,6(5,3)	38,2(4,8)	39,4(5,0)	38,7(4,9)	38,3(5,0)	0,06
PTH (pg/ml)	23,8(26,9)	29,8(31,2)	30,1(39,5)	29,3(41,2)	28,6(35,6)	0,91
25-OH vit D (ng/ml)	128(44)	131(39)	129(45)	133(44)	130(43)	0,92
Gammaglobuline (g/L)	10,5(3,4)	11,3(3,7)	11,9(3,2)	10,4(3,4)	11,0(3,4)	0,14
C reactive protein (mg/L)	19,1(25,5)	10,8(15,7)	17,5(41,7)	10,1(16,6)	14,2(27,3)	0,28
Coeff Sat Transférine (%)	26(10)	27(18)	23(9)	31(14)	27(13)	0,05
Ferritine ( µg/L)	580(319)	465(278)	494(345)	530(291)	515(310)	0,38
Indol acetic acid (µmol/L)	5,1(4,5)	51(6,1)	6,7(6,4)	6(5,2)	5,8(5,6)	0,17
Indoxyl sulfate (µmol/L)	106(59)	88(43)	91(57)	92(42)	94(51)	0,71
Paracresyl sulfate (µmol/L/L)	148(90)	178(102)	181(94)	158(84)	167(93)	0,4
<i>Modes de dialyse</i>						
Hemodialyse n(%)	13(40)	13(32)	14(35)	21(54)	61(40)	0,20
Hemofiltration/Hemodiafiltration n(%)	20(60)	27(67)	27(65)	18(46)	92(60)	0,20
Kt/v, moyenne (DS)	1,41(0,25)	1,50(0,28)	1,53(0,30)	1,53(0,21)	1,50(0,26)	0,31
Temps par semaine, heures, moyenne (DS)	12,3(1,7)	13,5(2,6)	13,5(2,63)	12,8(2,1)	13,1(2,2)	0,08
Predialyse TAs, mmHg, moyenne (DS)	136(22)	140(21)	146(28)	143(21)	141(23)	0,23
Postdialyse TAs, mmHg, moyenne (DS)	137(26)	143(26)	144(27)	141(22)	142(25)	0,74
<i>Traitements</i>						
IEC/ARA2 n(%)	5(17)	11(27)	9(22)	13(33)	38(25)	0,32
Bbloquant n(%)	10(30)	19(47)	18(44)	20(51)	67(44)	0,31
Inhibiteur calcique n(%)	3(9)	9(22)	9(22)	11(28)	32(21)	0,25
Diuretique n(%)	10(30)	14(35)	18(43)	16(41)	58(38)	0,63
Antiagregant plaquettaire n(%)	15(45)	19(47)	22(54)	23(60)	79(52)	0,64
Acide acetylsalicylique n(%)	11(35)	20(56)	20(53)	14(42)	65(42)	0,33
Clopidogrel n(%)	4(12)	8(20)	9(22)	11(28)	32(21)	0,42
Anti vitamine K n(%)	6(18)	7(17)	6(15)	12(31)	31(20)	0,29
Statine n(%)	7(21)	12(30)	17(41)	16(41)	52(34)	0,21
Fer IV n(%)	20(61)	24(60)	22(54)	24(62)	90(59)	0,90
Erythropoietine, µg/s (SD)	57(52)	52(60)	62(70)	33(30)	51(55)	0,10

**Tableau 1 : caractéristiques de la cohorte FAV**



**Figure 2 :** Survenue d'évènement de FAV (angioplastie ou thrombose) selon le niveau de VPM (Kaplan Meier)

	odd ratio (95% CI)	p
VPM	1.66 [1.24-2.23]	0.0007
Taux de plaquettes	1	0.51
FAV native	0.46 [0.19-0,95]	0.04
Pas d'AAP	0.50 [0,26-0,98]	0.04
Pas de statine	1.36 [0.73-2.62]	0.36
Pas d'AVK	0.79 [0.39-1.63]	0.53
CRP	1	0.91
Albumine	0.94 [0.87-1.03]	0.12
CST	1	0,65
Hb	0,84 [0,59-1,19]	0,33
EPO	1	0,3

**Figure 3 :** Odds Ratios de survenue d'évènements de FAV

	Evènement de FAV + n=54	Evènement de FAV - n=99	p
Age, années, moyenne (DS)	66,0(18,1)	65,3(15,7)	0,62
Femme n(%)	21(39)	41(41)	0,86
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moyenne (DS)	24,5(4,6)	24,6(4,6)	0,88
Ancienneté IRCT, années, moyenne (DS)	8,4(9,0)	7,5(8,5)	0,27
Transplantation n(%)	8(15)	14(14)	0,43
<i>Acces vasculaires n(%)</i>			
FAV native	38(70)	82(83)	0,10
FAV prothétique	16(30)	17(17)	0,10
<i>Néphropathies n(%)</i>			
Diabète	11(20)	20(20)	0,99
Vasculaire	10(19)	20(20)	0,83
Glomerulopathie	9(17)	20(20)	0,41
Interstitielle	10(19)	13(13)	0,48
Polykystose	3(6)	5(5)	0,99
Indéterminé/autre	11(20)	21(21)	0,99
<i>Comorbidités n(%)</i>			
Insuffisance cardiaque	16(30)	22(22)	0,33
Fibrillation auriculaire	17(31)	29(29)	0,86
Cardiopathie ischémique	19(35)	35(35)	0,99
Accident vasculaire cérébral	10(19)	9(9)	0,12
Thrombose veineuse	8(15)	13(13)	0,52
Dyslipidémie	19(35)	42(42)	0,40
Tabac actif/ancien	22(41)	44(44)	0,60
Diabète	18(33)	37(37)	0,72
Hypertension artérielle	48(89)	87(88)	0,99
Artériopathie oblitérante des membres inf	16(30)	24(24)	0,56
Insuffisance respiratoire chronique	3(5)	8(8)	0,74
Cancer	9(17)	21(21)	0,52
<i>Données biologiques moyenne (+/-DS)</i>			
Hémoglobine (g/dl)	10,7(1,4)	10,6(1,2)	0,68
Platquette (G/L)	161(56)	222(74)	<0,0001
VPM (fl)	11,3(1,2)	10,6(0,9)	<0,0001
VPM/Platquette*100	79(15)	53(22)	<0,0001
Leucocytes (G/L)	6,3(0,3)	6,9(2,7)	0,23
Neutrophiles (G/L)	4,1(1,8)	4,7(2,5)	0,13
Lymphocytes (G/L)	1,3(0,7)	1,2(0,5)	0,89
B2 microglobuline (mg/L)	27,7(7,2)	27,9(6,7)	0,99
Urée (mmol/L)	20,7(8,0)	21,7(5,0)	0,08
Creatinine (µmol/L)	775(259)	776(222)	0,84
Potassium (mmol/L)	5,0(0,8)	5,0(0,6)	0,87
Bicarbonate(mmol/L)	21,2(2,6)	20,9(2,2)	0,29
Calcium (mmol/L)	2,36(0,16)	2,36(0,27)	0,73
Phosphate (mmol/L)	1,57(0,0)	1,60(0,60)	0,36
Albumine (g/L)	38,4(5,5)	38,2(4,8)	0,57
PTH (pg/ml)	31(40)	27(33)	0,62
25-OH vit D (ng/ml)	137(27)	127(46)	0,22
Gammaglobuline (g/L)	10,8(3,1)	11,1(3,7)	0,60
C reactive protein (mg/L)	11,5(17,6)	15,7(31,3)	0,61
Coeff Sat Transferrine (%)	28(14)	27(13)	0,69
Ferritine ( µg/L)	488(285)	530(323)	0,69
Indol acetic acid (µmol/L)	6,8(6,4)	5,2(5,1)	0,11
Indoxyl sulfate (µmol/L)	92(48)	96(53)	0,65
Paracresyl sulfate (µmol/L/L)	183(100)	158(88)	0,12
<i>Modes de dialyse</i>			
Hemodialyse n(%)	25(46)	36(36)	0,30
Hemofiltration/Hemodiafiltration n(%)	29(54)	63(64)	0,30
Kt/v, moyenne (DS)	1,51(0,31)	1,50(,23)	0,94
Temps par semaine, heures, moyenne (DS)	13,2(2,2)	13(2,3)	0,50
Predialyse TAs, mmHg, moyenne (DS)	140(22)	142(26)	0,58
Postdialyse TAs, mmHg, moyenne (DS)	141(26)	142(50)	0,91
<i>Traitements</i>			
IEC/ARA2 n(%)	16(30)	23(23)	0,43
Bbloquant n(%)	27(50)	41(41)	0,39
Inhibiteur calcique n(%)	13(24)	18(18)	0,40
Diurétique n(%)	14(26)	43(43)	0,39
Antiagregant plaquettaire n(%)	26(48)	53(52)	0,61
Acide acetylsalicylique n(%)	21(39)	45(45)	0,50
Clopidogrel n(%)	14(26)	15(15)	0,13
Anti vitamine K n(%)	10(19)	21(21)	0,67
Statine n(%)	22(41)	30(30)	0,28
Fer IV n(%)	30(56)	60(61)	0,49
Erythropoietine, µg/s (SD)	50(56)	51(58)	0,45

**Tableau 2 : caractéristique de la population dysfonction de FAV +/-**

#### IV. Objectifs secondaires :

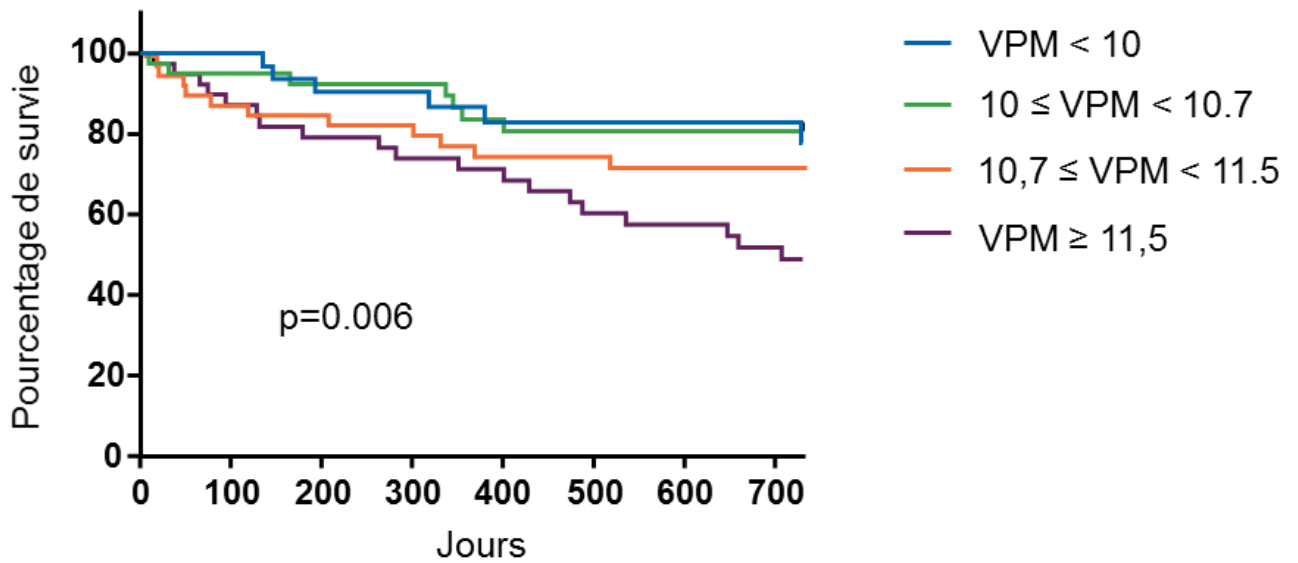
##### a) Sur la cohorte FAV

Dysfonction de FAV (fistulographies) (figures 4 et 5) : 43 dysfonctions de FAV sont survenues (28% des patients) avec un délai médian de 268 jours. L'analyse en Kaplan-Meier montre une différence statistique dans la survenue de cet évènement en fonction des groupes avec une incidence plus importante pour chaque augmentation de quartile : on note une incidence plus grande ( $p=0.005$ ) dans le groupe 4 avec 19 évènements (49%), 11 (27%) dans le groupe 3, 7 (17%) dans le groupe 2 et 6 (18%) dans le groupe 1. L'analyse multivariée montre un OR à 1.58 [1.14-2.21]  $p=0.006$  pour le VPM.

Thrombose aiguë de FAV (figures 6 et 7) : 29 thromboses de FAV sont survenues (19% des patients) avec un délai médian de 322 jours. L'analyse en Kaplan-Meier ne montre pas de différence statistiquement significative dans la survenue de cet évènement en fonction des groupes : on note une tendance non significative ( $p=0.14$ ) à une incidence plus grande dans le groupe 4 avec 11 évènements (28%), 7 (17%) dans le groupe 3, 8 (20%) dans le groupe 2. 3 (9%) dans le groupe 1. Le modèle de Cox montre une tendance pour le VPM avec OR à 1.37 [0.95-1.97]  $p=0.10$ .

Étude de la variabilité du VPM au cours du temps (figures 8 et 9) : chez les patients porteurs d'une FAV, il existe une corrélation significative entre les deux dosages de VPM à M0 et M6 ( $p<0.0001$   $r=0.71$ ) et il n'y a pas de différence significative ( $p=0.26$ ) pour la médiane de VPM qui est à 10.83 fl (1.06 DS) à M0 et 10.79 fl (0.92 DS) à M6.

Corrélation du VPM avec le taux de toxines urémiques : il n'existe pas de corrélation entre le niveau de VPM et celui d'IS ( $r= - 0.6$   $p=0.46$ ), d'IAA ( $r=0.13$   $p=0.13$ ) et de PCS ( $r=0.03$   $p=0.76$ ) (**Annexe 2**).

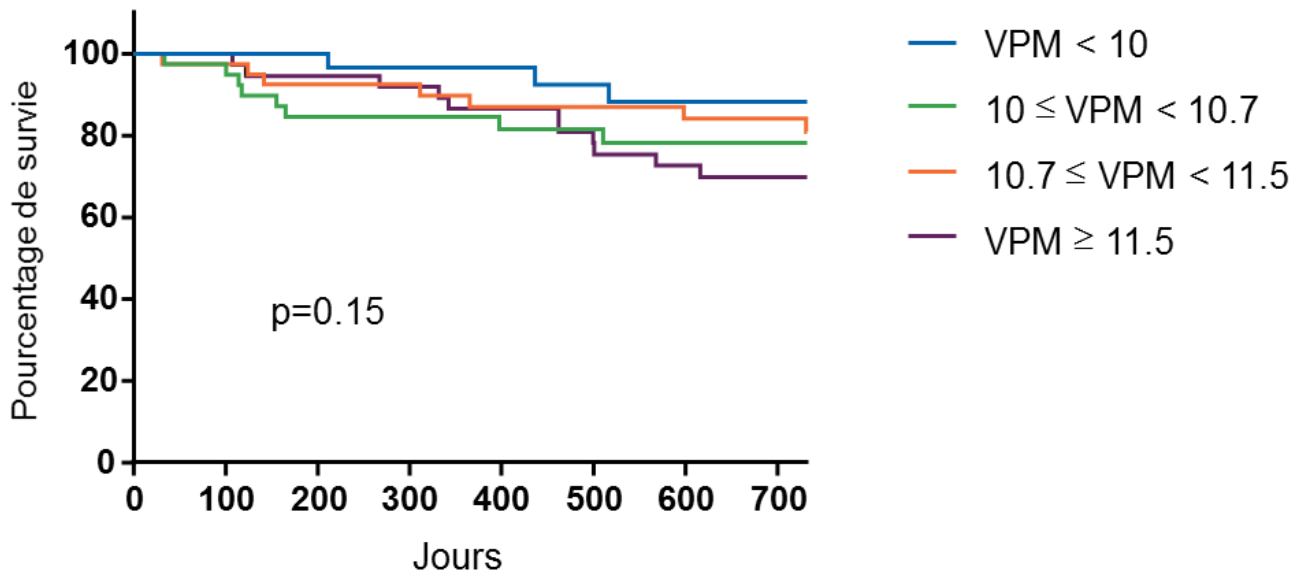


**Figure 4 :** Survenue de dysfonctions de la FAV (fistulographies) selon le niveau de VPM (Kaplan Meier)

	odd ratio (95% CI)	p
VPM	1.58 [1.14-2.21]	0.006
Taux de plaquettes	1	0,74
FAV native	0.32 [0.12-0,87]	0.02
Pas d'AAP	0.52 [0,25-1,10]	0.09
Pas de statine	1.37 [0.65-2.87]	0.41
Pas d'AVK	0.90 [0.40-2.01]	0.79
CRP	1	0.26
Albumine	0.94 [0.86-1.04]	0.24
CST	1	0,32
Hb	0,86 [0,57-1,30]	0,47
EPO	1	0,35

**Figure 5 :** Odds ratios de survenue des dysfonctions de la FAV

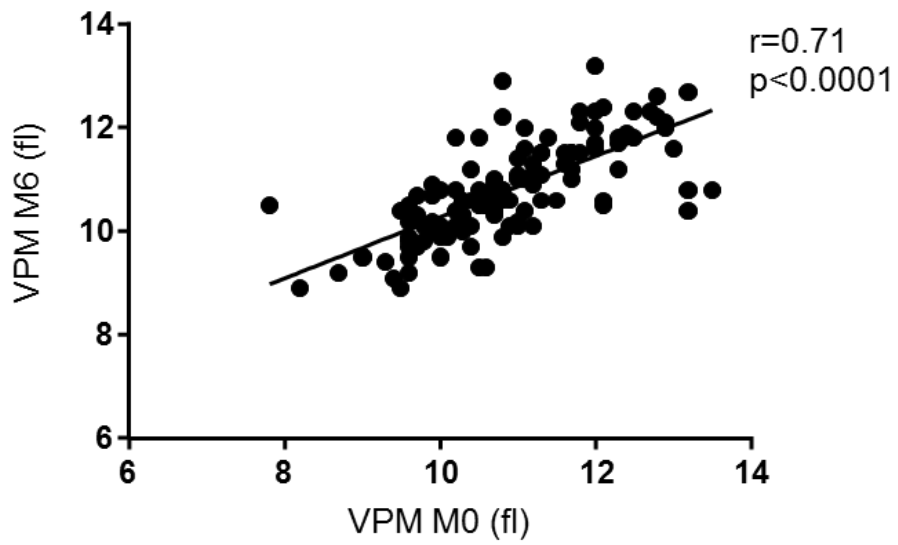




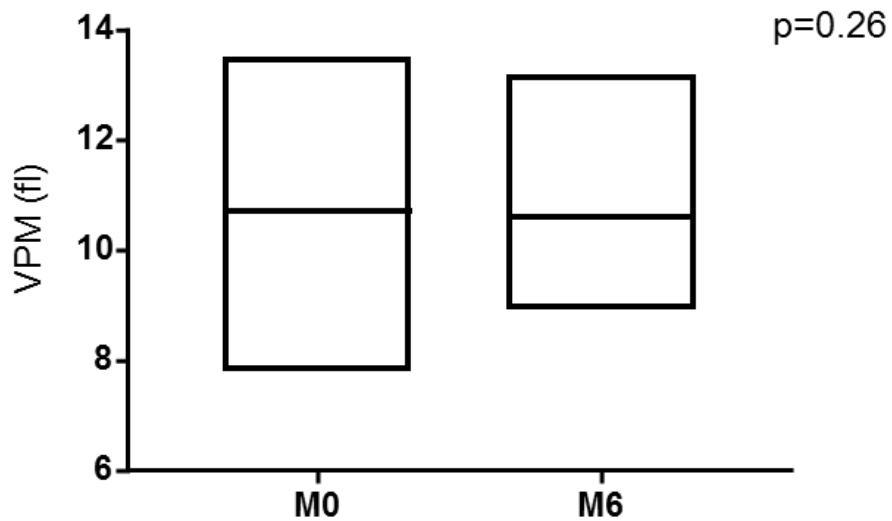
**Figure 6 :** Survenue de thrombose de la FAV selon le niveau de VPM (Kaplan Meier)

	odd ratio (95% CI)	p
VPM	1.37 [0,95-1,97]	0.10
Taux de plaquettes	1	0,73
FAV native	0.67 [0.25-1,79]	0,43
Pas d'AAP	0.44 [0,18-1,13]	0.09
Pas de statine	0,75 [0.30-1,90]	0,55
Pas d'AVK	0.94 [0.35-2.53]	0,91
CRP	1	0,33
Albumine	0.94 [0.84-1.04]	0.24
CST	1	0,25
Hb	0,92 [0,58-1,47]	0,74
EPO	1	0,77

**Figure 7 :** Odds ratios de survenue des dysfonctions de FAV



**Figure 8** : corrélation VPM mesuré à M0 et M6



**Figure 9** : comparaison des VPM mesuré à M0 et M6 (médiane)

b) Sur la cohorte entière

Niveau moyen de VPM selon la voie d'abord vasculaire : le VPM moyen était similaire entre les 3 groupes : 11.01fl (+/-1.11) dans le groupe cathéter veineux central, 10.73fl (+/-1.29) dans le groupe FAV N et 10.86fl (+/-1.00) dans le groupe FAV P (**annexe 3**)  
Évènements cardio-vasculaires majeurs (annexes 4 et 5) : 60 évènements cardio-vasculaires sont survenus durant le suivi, soit chez 31% des patients de la cohorte totale avec un délai médian de 334 jours. L'analyse en Kaplan-Meier montre une différence statistique dans la survenue de cet évènement composite en fonction des groupes avec une incidence plus importante pour chaque augmentation de quartile : il existe une incidence augmentée ( $p=0.032$ ) dans le groupe 4 avec 21 évènements (42%), 16 (33%) dans le groupe 3, 13 (27%) dans le groupe 2, 10 (21%) dans le groupe

1. En analyse multivariée par méthode de Cox, le VPM n'est pas associé de façon significative à la survenue des évènements cardiovasculaires majeurs avec un OR à 0.87 [0.67-1.13]  $p=0.32$ .

Évènements hémorragiques : 24 évènements hémorragiques graves sont survenus (12%) chez des patients de la cohorte totale, avec un délai médian de survenue de 339 jours. L'analyse en Kaplan-Meier ne montre pas de différence statistiquement significative dans la survenue de cet évènement en fonction des groupes : 5 évènements (11%) dans le groupe 1, 7(15%) dans le groupe 2, 5 (10%) dans le groupe 3, 7(14%) dans le groupe 4 ( $p= 0.97$ ) .

Mortalité : Après les 2 ans de suivi, 56 patients de la cohorte totale sont décédés (29%) avec une survie moyenne de 380,6 jours. L'analyse en Kaplan Meier ne montre pas de différence statistiquement significative dans la survenue de cet évènement en fonction des groupes : 20 décès (42%) dans le groupe 1, 9 (19%) dans le groupe 2, 14 (29%) dans le groupe 3 et 13 (26%) dans le groupe 4 ( $p=0.16$ ).

## DISCUSSION

Le VPM est un marqueur prédictif de survenue d'évènements (dysfonction et thrombose aiguë) sur une fistule artérioveineuse en hémodialyse chronique. Nous montrons une forte significativité entre l'augmentation du VPM et la dysfonction de la FAV, caractérisée par la survenue d'une sténose avec retentissement hémodynamique. Nous montrons une tendance entre augmentation du VPM et survenue d'un premier évènement de thrombose aiguë de la FAV. La comparaison des caractéristiques des patients ayant présenté des évènements de FAV à ceux n'en ayant pas présenté montre bien que ces deux populations ne se différencient que par leur niveau de VPM et par une proportion de FAV native plus importante dans la population n'ayant pas présentée l'évènement, comme nous le confirmons en modèle de Cox.

Les plaquettes, et notamment les plaquettes les plus excitables avec VPM élevé, pourraient être impliquées dans la formation de la sténose de la FAV par leur rôle dans la genèse de l'hyperplasie intimale (68). Il a été démontré la présence de plaquettes au niveau de l'hyperplasie intimale sur l'analyse de prothèses vasculaires explantées (69). Les plaquettes activées relarguent leurs granules alpha contenant le PDGF et le TGF-B (70,71). Le PDGF est un facteur de croissance impliqué dans le développement de la plaque d'athérome (72). Il joue un rôle d'attraction sur la prolifération des cellules musculaires lisses et des cellules inflammatoires (73) responsables en partie de l'hyperplasie intimale. Le TGF-B est une cytokine pro-inflammatoire également impliquée dans le développement de la plaque d'athérome. Il a été montré que le PDGF (68) et le TGF-B (74) étaient présents en grande quantité dans l'intima au niveau des sténoses de FAV. La FAV est une zone à risque d'hyperplasie intimale et de thrombose de par les contraintes hémodynamiques qu'elle subit, à l'origine d'une plus grande activation endothéliale et d'une prolifération des cellules musculaires lisses. Elle est également exposée au sérum urémique. Ces deux éléments peuvent contribuer conjointement à l'activation plaquettaire par une sécrétion cytokinique. Ainsi, l'augmentation du VPM est décrit comme étant associée à l'échec primaire de création de FAV (75) et la prolifération intimale est un élément clé de la formation de la sténose anastomotique après stress chirurgical (68). Le taux d'indoxyl sulfate est associé au risque de thrombose de l'accès vasculaire mais pas de sténose (22,76). Dans notre étude nous ne mettons pas en évidence de lien entre taux de toxines urémique (IS, IAA et PCS) et le niveau de VPM. VPM et toxines

urémiques pourraient agir en synergie ou de façon indépendante pour précipiter la perte de l'abord vasculaire d'hémodialyse. Une étude a montré une agrégabilité plaquettaire plus élevée chez les patients ayant des FAV dysfonctionnelles (77). La formation de sténose est souvent à l'origine de la thrombose aiguë. Dans notre étude, le VPM n'est pas associé aux événements thrombotiques de FAV ce qui peut être expliqué par le faible nombre d'évènements mais aussi par notre politique de dépistage des sténoses par mesure de débits systématiques par doppler ou transonic des patients à risques ayant déjà présenté des sténoses et/ou thromboses. Cela permet de prévenir les thromboses par un traitement des sténoses que ce soit par voie endovasculaire ou chirurgicale. Le VPM pourrait constituer un marqueur biologique de sténose mais probablement aussi de thrombose puisque quand le VPM est supérieur à 11.5fl, les thromboses ont tendance à être plus fréquentes. Ce seuil ne nous paraît pas extrapolable à des patients en dehors de notre centre, bénéficiant de mesure de leurs VPM par des automates ou des techniques différentes. Chaque équipe doit effectuer une mesure dans sa population afin de déterminer les patients ayant les plus hautes valeurs de VPM. L'effet protecteur de l'absence de traitement antiagrégant s'explique par le fait que les patients sous antiagrégants plaquettaires ont déjà présenté des événements cardio-vasculaires. Ceci pourrait être le reflet d'altération endothéliale et d'une activation plaquettaire plus importante, comme le montre notamment dans notre étude une tendance à une proportion d'utilisation de clopidogrel plus importante pour le groupe 4. Nous ne retrouvons pas de différence entre les groupes concernant les traitements par statines ou EPO, évoqués par la littérature comme pouvant modifier le VPM. Notre étude ne permet pas de confirmer le lien entre les niveaux de VPM et la survenue d'évènements cardio-vasculaires, même si nous retrouvons une tendance entre un VPM élevé et une augmentation du risque cardiovasculaire. Notre travail pourrait manquer de puissance pour retrouver cet effet déjà rapporté dans la littérature (64,65)

Nous montrons que le VPM n'est pas corrélé aux taux de toxines urémiques indoliques, ce qui à notre connaissance n'a jamais fait l'objet de publication. De même, les paramètres de qualité de dialyse comme le kt/v, le temps de dialyse par semaine ou encore le taux de  $\beta$ 2-microglobuline et d'urée avant dialyse sont identiques entre les groupes dans notre population. Il semble donc que dans notre population la qualité de dialyse et les taux de toxines urémiques n'influencent pas le VPM. Cette donnée semble confirmée par l'absence de modification du VPM après transplantation chez les patients transplantés de cette cohorte alors que leur fonction rénale et leur taux de

toxines baissent La question est de savoir pourquoi les patients ont des niveaux de VPM différents dans notre population. Le niveau de VPM pourrait être constitutionnel, nous montrons que son niveau est stable au cours du temps. Nous ne retrouvons pas de lien entre le type d'abord vasculaire et le niveau de VPM. Le VPM pourrait aussi être un reflet de l'activation plaquettaire secondaire à la présence de sténoses vasculaires, avec une consommation plaquettaire à minimas augmentée, sans qu'apparaisse une thrombopénie vraie, comme l'atteste la corrélation inverse que nous retrouvons entre le niveau de VPM et la formule plaquettaire (cf tableau caractéristiques de la population). Cette consommation accrue de plaquettes pourrait être responsable d'une production médullaire accrue et d'une augmentation de plaquettes circulantes jeunes avec un VPM plus élevé. Il serait intéressant d'étudier l'évolution du VPM après fermeture de FAV, notamment les plus dysfonctionnelles.

Notre étude nous a permis d'établir un groupe de sujet à risque d'évènements sur FAV, ceux au VPM les plus élevés, afin de renforcer la surveillance clinique et/ou paraclinique par Transonic® ou echo-doppler mensuel. Cette population particulièrement à risque d'évènements, pourrait bénéficier d'un traitement préventif. Il nous semble envisageable de réaliser une étude interventionnelle en évaluant l'effet des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants dans cette population.

En conclusion, nous avons montré dans notre cohorte d'hémodialysés chronique que le risque de survenue d'un évènement sur fistule artérioveineuse (dysfonction nécessitant la réalisation d'une fistulographie ou thrombose aiguë) est prédit par la mesure du VPM (OR de 1.66 [1.24-2.23]  $p=0.0007$ ). Il est un facteur influençant la survenue de cet évènement dans notre étude, avec le fait de posséder une fistule prothétique, facteur déjà bien décrit dans la littérature et que nous confirmons. Le VPM permet ainsi d'identifier les patients à risque d'évènements sur la FAV. Cette population à risque pourrait bénéficier d'une surveillance renforcée voire de thérapeutiques antiagrégantes ou anticoagulantes. Limiter le nombre d'évènements sur la FAV permettrait de réduire la survenue de thromboses voire de perte de l'accès vasculaire exposant le patient à un risque vital.

## Références bibliographiques :

1. R.E.I.N register 2015. R.E.I.N register 2015.
2. Chazan JA, London MR, Pono LM. Long-term survival of vascular accesses in a large chronic hemodialysis population. *Nephron*. 1995;69(3):228–33.
3. Browne LD, Bashar K, Griffin P, Kavanagh EG, Walsh SR, Walsh MT. The Role of Shear Stress in Arteriovenous Fistula Maturation and Failure: A Systematic Review. Aliseda A, editor. *PLOS ONE*. 2015 Dec 30;10(12):e0145795.
4. Franzoni M, Cattaneo I, Longaretti L, Figliuzzi M, Ene-Iordache B, Remuzzi A. Endothelial cell activation by hemodynamic shear stress derived from arteriovenous fistula for hemodialysis access. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2016 Jan 1;310(1):H49–59.
5. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014 Jan;29(1):29–40.
6. Horowitz HI, Stein IM, Cohen BD, White JG. Further studies on the platelet-inhibitory effect of guanidinosuccinic acid and its role in uremic bleeding. *Am J Med*. 1970 Sep;49(3):336–45.
7. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2010 Jun 12;375(9731):2073–81.
8. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 23;351(13):1296–305.
9. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2005 Feb;16(2):529–38.
10. Cheung KL, Zakai NA, Folsom AR, Kurella Tamura M, Peralta CA, Judd SE, et al. Measures of Kidney Disease and the Risk of Venous Thromboembolism in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2017 Aug;70(2):182–90.
11. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2008 Jan;19(1):135–40.
12. Horowitz HI. Uremic toxins and platelet function. *Arch Intern Med*. 1970 Nov;126(5):823–6.

13. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost.* 2004 Oct;30(5):579–89.
14. Escolar G, Díaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction: past and present. *Curr Hematol Rep.* 2005 Sep;4(5):359–67.
15. Glorieux G, Cohen G, Jankowski J, Vanholder R. Platelet/Leukocyte activation, inflammation, and uremia. *Semin Dial.* 2009 Aug;22(4):423–7.
16. Faure V, Dou L, Sabatier F, Cerini C, Sampol J, Berland Y, et al. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure. *J Thromb Haemost JTH.* 2006 Mar;4(3):566–73.
17. Jourde-Chiche N, Dou L, Sabatier F, Calaf R, Cerini C, Robert S, et al. Levels of circulating endothelial progenitor cells are related to uremic toxins and vascular injury in hemodialysis patients. *J Thromb Haemost JTH.* 2009 Sep;7(9):1576–84.
18. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Brunet P. Vascular incompetence in dialysis patients--protein-bound uremic toxins and endothelial dysfunction. *Semin Dial.* 2011 Jun;24(3):327–37.
19. Sallée M, Dou L, Cerini C, Poitevin S, Brunet P, Burtey S. The aryl hydrocarbon receptor-activating effect of uremic toxins from tryptophan metabolism: a new concept to understand cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Toxins.* 2014 Mar 4;6(3):934–49.
20. Gondouin B, Cerini C, Dou L, Sallée M, Duval-Sabatier A, Pletinck A, et al. Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Kidney Int.* 2013 Oct;84(4):733–44.
21. Brunet P, Gondouin B, Duval-Sabatier A, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, et al. Does Uremia Cause Vascular Dysfunction? *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(4):284–90.
22. Shashar M, Belghasem ME, Matsuura S, Walker J, Richards S, Alousi F, et al. Targeting STUB1-tissue factor axis normalizes hyperthrombotic uremic phenotype without increasing bleeding risk. *Sci Transl Med.* 2017 Nov 22;9(417).
23. Weiss MF, Scivittaro V, Anderson JM. Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed hemodialysis access. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2001 May;37(5):970–80.
24. Ishii T, Suzuki Y, Nakayama T, Ohmori M, Masai S, Sasagawa N, et al. Duplex ultrasound for the prediction of vascular events associated with arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *J Vasc Access.* 2016;17(6):499–505.



25. Aragoncillo I, Amézquita Y, Caldés S, Abad S, Vega A, Cirugeda A, et al. The impact of access blood flow surveillance on reduction of thrombosis in native arteriovenous fistula: a randomized clinical trial. *J Vasc Access*. 2016;17(1):13–9.
26. Ravani P, Quinn RR, Oliver MJ, Karsanji DJ, James MT, MacRae JM, et al. Preemptive Correction of Arteriovenous Access Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016 Mar;67(3):446–60.
27. Irish AB, Viecelli AK, Hawley CM, Hooi L-S, Pascoe EM, Paul-Brent P-A, et al. Effect of Fish Oil Supplementation and Aspirin Use on Arteriovenous Fistula Failure in Patients Requiring Hemodialysis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017 Feb 1;177(2):184.
28. Coleman CI, Tuttle LA, Teevan C, Baker WL, White CM, Reinhart KM. Antiplatelet agents for the prevention of arteriovenous fistula and graft thrombosis: a meta analysis: Antiplatelet agents and access thrombosis. *Int J Clin Pract*. 2010 Aug;64(9):1239–44.
29. Tanner NC, Da Silva A. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2017 Oct 31]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002786.pub3>
30. De Marchi S, Falletti E, Giacomello R, Stel G, Cecchin E, Sepiacci G, et al. Risk factors for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1996 Aug;7(8):1169–77.
31. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014 Jan;29(1):29–40.
32. Yang K, Du C, Wang X, Li F, Xu Y, Wang S, et al. Indoxyl sulfate induces platelet hyperactivity and contributes to chronic kidney disease-associated thrombosis in mice. *Blood*. 2017 May 11;129(19):2667–79.
33. Dou L, Jourde-Chiche N, Faure V, Cerini C, Berland Y, Dignat-George F, et al. The uremic solute indoxyl sulfate induces oxidative stress in endothelial cells. *J Thromb Haemost JTH*. 2007 Jun;5(6):1302–8.
34. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med*. 2012 Dec;44(8):805–16.
35. Niethammer AG, Forman EN. Use of the platelet histogram maximum in evaluating thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 1999 Jan;60(1):19–23.

36. Bowles KM, Cooke LJ, Richards EM, Baglin TP. Platelet size has diagnostic predictive value in patients with thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol.* 2005 Dec;27(6):370–3.
37. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol.* 1982 Mar;50(3):509–19.
38. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J.* 2001 Sep;22(17):1561–71.
39. Balduini CL, Noris P, Spedini P, Belletti S, Zambelli A, Da Prada GA. Relationship between size and thiazole orange fluorescence of platelets in patients undergoing high-dose chemotherapy. *Br J Haematol.* 1999 Jul;106(1):202–7.
40. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med.* 1983 Feb;101(2):205–13.
41. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res.* 1983 Dec 1;32(5):443–60.
42. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH.* 2010 Jan;8(1):148–56.
43. Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets.* 2016 Nov;27(7):607–12.
44. Boos CJ, Beevers GD, Lip GYH. Assessment of platelet activation indices using the ADVIATM 120 amongst “high-risk” patients with hypertension. *Ann Med.* 2007;39(1):72–8.
45. Nadar SK, Blann AD, Kamath S, Beevers DG, Lip GYH. Platelet indexes in relation to target organ damage in high-risk hypertensive patients: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 21;44(2):415–22.
46. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2004 Jun;18(3):173–6.
47. Tavil Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res.* 2007;120(2):245–50.

48. Varol E, Ozturk O, Yucel H, Gonca T, Has M, Dogan A, et al. The effects of continuous positive airway pressure therapy on mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea. *Platelets*. 2011;22(7):552–6.
49. Vilchez G, Londra L, Hoyos LR, Sokol R, Bahado-Singh R. Intrapartum mean platelet volume is not a useful predictor of new-onset delayed postpartum pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*. 2015 Oct;131(1):59–62.
50. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47–58.
51. Jindal S, Gupta S, Gupta R, Kakkar A, Singh HV, Gupta K, et al. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology*. 2011 Mar;16(2):86–9.
52. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet Lond Engl*. 1991 Dec 7;338(8780):1409–11.
53. Sansanayudh N, Numthavaj P, Muntham D, Yamwong S, McEvoy M, Attia J, et al. Prognostic effect of mean platelet volume in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2015 Aug 6;114(6):1299–309.
54. Pikija S, Cvetko D, Hajduk M, Trkulja V. Higher mean platelet volume determined shortly after the symptom onset in acute ischemic stroke patients is associated with a larger infarct volume on CT brain scans and with worse clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Sep;111(7):568–73.
55. Asanuma M, Seino K, Mizuno T, Nasu M, Yamauchi F, Fujishima M. Plasma thrombopoietin level and platelet indices in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Int J Lab Hematol*. 2010 Jun;32(3):312–9.
56. Akyüz A, Akkoyun DÇ, Değirmenci H, Oran M. Rosuvastatin Decreases Mean Platelet Volume in Patients With Diabetes Mellitus. *Angiology*. 2016 Feb;67(2):116–20.
57. Asher E, Fefer P, Shechter M, Beigel R, Varon D, Shenkman B, et al. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel: *Thromb Haemost*. 2014 Apr 3;112(1):137–41.
58. Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Bellomo G, Marino P, De Luca G. Impact of renal function on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease: A single-centre cohort study. *Thromb Res*. 2016 May;141:139–44.
59. Turgutalp K, Özhan O, Akbay E, Tombak A, Tiftik N, Ozcan T, et al. Mean Platelet Volume and Related Factors in Patients at Different Stages of Diabetic Nephropathy: A Preliminary Study. *Clin Appl Thromb*. 2014 Mar;20(2):190–5.

60. Schoorl M, Schoorl M, Bartels PCM. Changes in platelet volume, morphology and RNA content in subjects treated with haemodialysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008 Jan;68(4):335–42.
61. Gritters-van den Oever M, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PCM, Grooteman MPC, Nub&eacute; MJ. The Role of the Extracorporeal Circuit in the Trapping and Degranulation of Platelets. *Blood Purif.* 2009;28(3):253–9.
62. Moia M, Mannucci PM, Vizzotto L, Casati S, Cattaneo M, Ponticelli C. Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet Lond Engl.* 1987 Nov 28;2(8570):1227–9.
63. Evstatiev R, Bukaty A, Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Surman L, Schmid W, et al. Iron deficiency alters megakaryopoiesis and platelet phenotype independent of thrombopoietin: Iron and Megakaryopoiesis. *Am J Hematol.* 2014 May;89(5):524–9.
64. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2002;25(2):103–8.
65. Bal Z, Bal U, Okyay K, Yilmaz M, Balcioglu S, Turgay O, et al. Hematological parameters can predict the extent of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol.* 2015 Oct;47(10):1719–25.
66. Kim S, Molnar MZ, Fonarow GC, Streja E, Wang J, Gillen DL, et al. Mean platelet volume and mortality risk in a national incident hemodialysis cohort. *Int J Cardiol.* 2016 Oct;220:862–70.
67. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>.
68. Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2006 Apr;17(4):1112–27.
69. Anderson J, Abbuhl M, Hering T, Johnston K. Immunohistochemical identification of components in the healing response of human vascular grafts. *ASAIO J.* 1985;8:79–85.
70. Aviram M. LDL-platelet interaction under oxidative stress induces macrophage foam cell formation. *Thromb Haemost.* 1995 Jul;74(1):560–4.
71. Badrnya S, Schrottmaier WC, Kral JB, Yaiw K-C, Volf I, Schabbauer G, et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Mar;34(3):571–80.
72. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin Proc.* 2006 Sep;81(9):1241–57.

73. Delafontaine P. Growth factors and vascular smooth muscle cell growth responses. *Eur Heart J.* 1998 Jul;19 Suppl G:G18–22.
74. Stracke S, Konner K, Köstlin I, Friedl R, Jehle PM, Hombach V, et al. Increased expression of TGF-beta1 and IGF-I in inflammatory stenotic lesions of hemodialysis fistulas. *Kidney Int.* 2002 Mar;61(3):1011–9.
75. Afsar B, Elsurer R. Mean platelet volume is not a determinant of primary arteriovenous fistula failure in hemodialysis patients. *J Vasc Access.* 2011;12(4):392–392.
76. Wu C-C, Hsieh M-Y, Hung S-C, Kuo K-L, Tsai T-H, Lai C-L, et al. Serum Indoxyl Sulfate Associates with Postangioplasty Thrombosis of Dialysis Grafts. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2016 Apr;27(4):1254–64.
77. ElChoufani SE, Bolin P, Waien S, Christiano CR, Holbert D, Bode AP. Platelet Adhesion Testing May Predict Early Hemodialysis Arteriovenous Graft and Fistula Failure in End-Stage Renal Disease Patients. *Clin Appl Thromb.* 2008 Oct;14(4):399–409.

## Listes des abréviations :

AAP : Anti Aggrégants Plaquettaires  
ARA2 : Antagoniste du Recepteur de l'Angiotensine 2  
AVK : Anti Vitamine K  
CST : coefficient de saturation de la transférine  
DS : dérivation standard  
EPO : érythropoïétine  
Hb : hémoglobine  
IEC : Inhibiteur de l'Enzymes de Conversion

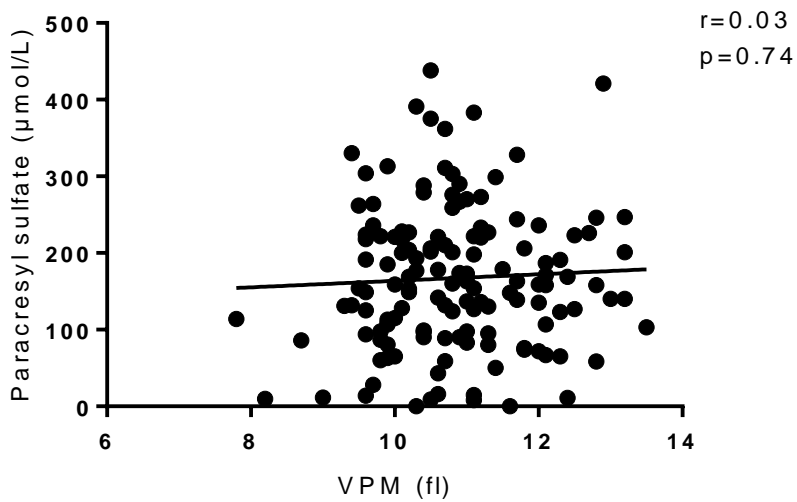
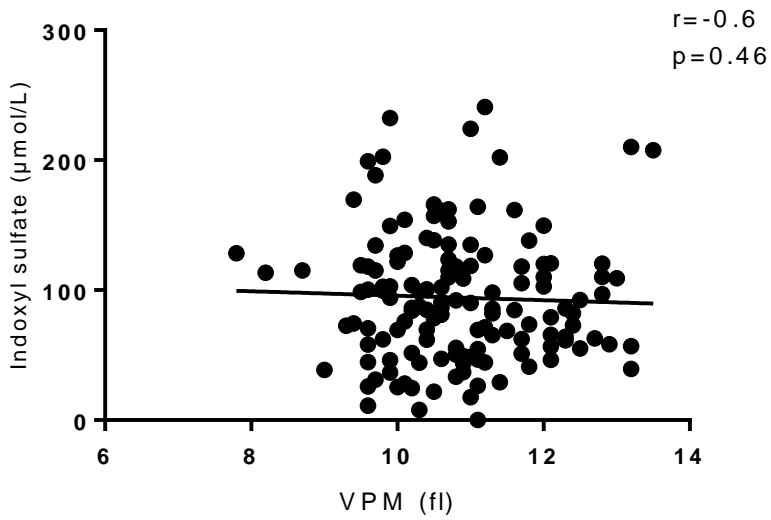
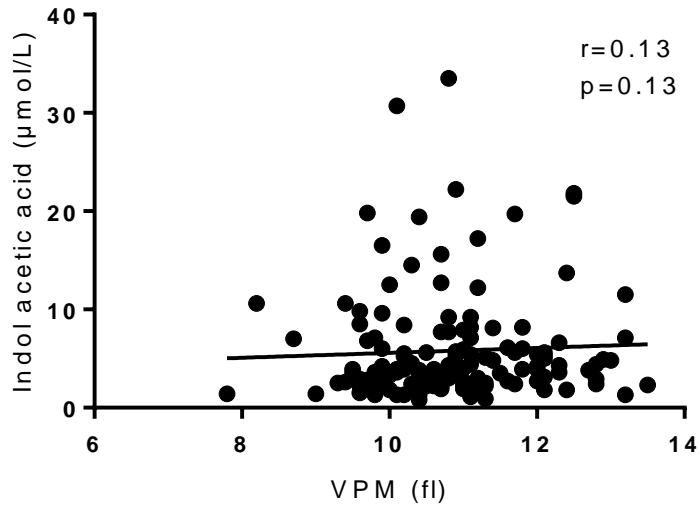
FAV N : Fistule ArtérioVeineuse Native  
FAV P : Fistule ArtérioVeineuse Prothétique  
IL-1 : Interleukine 1

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1  
NO : Nitric Oxyd  
PAI : Plasminogène Activator Inhibitor  
TMAO : Triméthylamine N-Oxide

# ANNEXES

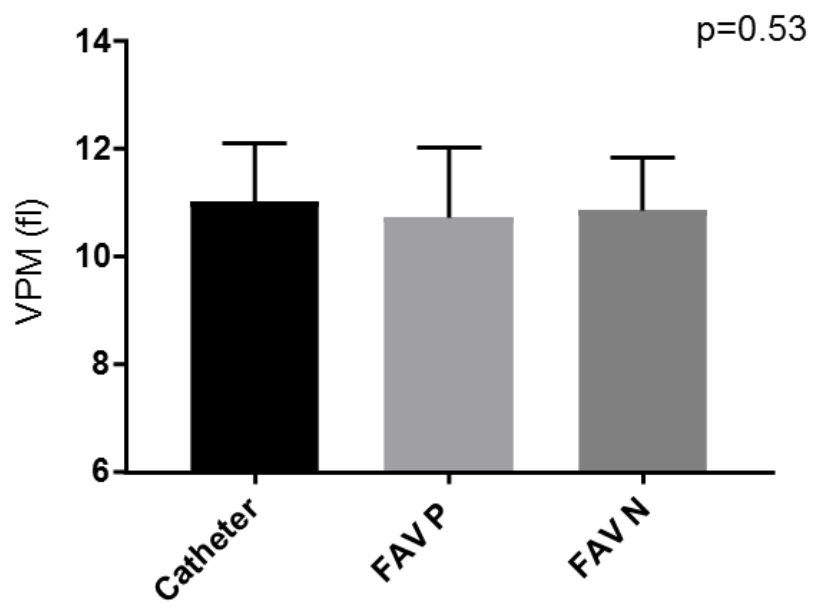
	Groupe 1 VPM<10.1 n=47	Groupe 2 10.1≤VPM<10.8 n=48	Groupe 3 10.8≤VPM<11.6 n=48	Groupe 4 VPM≥11.6 n=50	Cohorte totale n=193	p
Age, années, moyenne (DS)	67,2(16,6)	60,4 (16,1)	67,9(14,6)	67,3 (19,9)	65,2 (16,5)	0,09
Femme n(%)	21(45)	22(46)	18(37)	21(44)	82(42)	0,71
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moyenne (DS)	24,0(4,6)	26,1(5,3)	24,3(4,8)	24,0(4,7)	24,6(4,9)	0,23
Ancienneté IRCT, années, moyenne (DS)	7,28 (8,55)	6,59(9,24)	7,33(8,47)	7,41(8,43)	7,2(8,6)	0,8
Transplantation n(%)	6(13)	5(10)	6(12)	9(18)	26(13)	0,65
<i>Accès vasculaire n(%)</i>						
FAV native	29(62)	30(62)	31(65)	30(60)	120(62)	0,47
FAV prothétique	10(21)	10(21)	5(10)	8(16)	33(17)	0,46
Catheter	7(15)	8(17)	12(25)	13(26)	40(21)	0,53
<i>Néphropathies n(%)</i>						
Diabète	7(15)	11(23)	8(17)	13(26)	39(20)	0,48
Vasculaire	14(30)	5(10)	10(21)	9(18)	38(20)	0,12
Glomerulopathie	9(20)	9(19)	12(25)	5(10)	35(18)	0,28
Interstielle	7(15)	11(23)	6(12)	7(14)	31(16)	0,51
Polykystose	3(6)	1(2)	1(2)	3(6)	8(4)	0,56
Indéterminé/autre	6(13)	11(23)	11(23)	13(26)	41(22)	0,41
<i>Comorbidités n(%)</i>						
Insuffisance cardiaque	16(34)	11(23)	14(29)	16(32)	57(30)	0,68
Fibrillation auriculaire	12(26)	12(25)	13(27)	19(38)	56(29)	0,44
Cardiopathie ischémique	12(25)	13(27)	20(41)	20(40)	65(34)	0,2
Accident vasculaire cérébral	9(19)	4(8)	5(10)	8(16)	26(13)	0,39
Thrombose veineuse	6(13)	4(8)	4(8)	9(18)	23(12)	0,4
Dyslipidémie	20(43)	22(46)	16(33)	25(50)	83(43)	0,44
Tabac actif/ancien	18(38)	17(35)	19(40)	20(40)	74(38)	0,96
Diabète	14(30)	14(29)	20(42)	24(48)	72(37)	0,15
Hypertension artérielle	42(89)	42(87)	41(85)	43(86)	168(87)	0,94
Artériopathie oblitérante des membres	12(25)	9(19)	13(27)	16(32)	50(26)	0,51
Insuffisance respiratoire chronique	4(8)	6(12)	5(10)	4(8)	19(10)	0,93
Cancer	10(21)	12(25)	12(25)	9(18)	43(22)	0,96
<i>Données biologiques moyenne (DS)</i>						
Hémoglobine (g/dl)	10,8(1,3)	10,7(1,4)	10,9(1,1)	10,5(1,2)	10,7(1,0)	0,4
Plaquette (G/L)	233 (81)	218(83)	207(60)	161(72)	204(79)	<0,0001
VPM (fl)	9,6(0,5)	10,4(0,2)	11,1(0,2)	12,3(0,5)	10,9(1,1)	<0,0001
VPM/Plaquette*100	46(16)	55(21)	58(18)	86(28)	62(26)	<0,0001
Leucocytes (G/L)	7,3(2,7)	7,2(2,7)	6,7(2,6)	6,7(2,6)	6,9(2,1)	0,41
Neutrophiles (G/L)	5,1(2,3)	4,7(2,5)	4,4(2,3)	4,2(1,9)	4,6(2,5)	0,13
Lymphocytes (G/L)	1,2(0,5)	1,2(0,6)	1,3(0,4)	1,5(0,8)	1,3(0,6)	0,6
B2 microglobuline (mg/L)	27,4(7,1)	27,5(6,2)	28,7(6,5)	27,0(7,8)	27,6(6,9)	0,66
Urée (mmol/L)	20,2(5,5)	21,9(7,1)	21,8(8,0)	21,6(5,2)	21,4(7,0)	0,67
Creatinine (µmol/L)	628(238)	852(272)	774(296)	724(205)	762(260)	0,05
Potassium (mmol/L)	4,8(0,6)	5,2(0,7)	5,0(0,8)	4,8(0,6)	4,9(0,7)	0,03
Bicarbonate(mmol/L)	20,7(2,3)	20,7(2,4)	21,3(2,5)	21,1(2,7)	20,9(2,5)	0,64
Calcium (mmol/L)	2,34(0,19)	2,38(0,15)	2,36(0,17)	2,32(0,16)	2,35(0,17)	0,068
Phosphate (mmol/L)	1,57(0,62)	1,72(0,69)	1,60(0,74)	1,50(0,49)	1,60(0,64)	0,53
Albumine (g/L)	36,2(6,0)	38,4(6,0)	38,5 (5,0)	38,3 (4,9)	37,9(5,5)	0,079
PTH (pg/ml)	23,5(24,6)	30(30,1)	27,0(36,7)	26,3(38,3)	26,8(33)	0,52
25-OH vit D (ng/ml)	122(47)	127(43)	125(44)	131(44)	127(45)	0,82
Gammaglobuline (g/L)	11,3(4,2)	10,7(2,9)	12,2(4,0)	10,5(3,3)	11,1(3,7)	0,25
C reactive protein (mg/L)	20,9(30,0)	11,4(16,9)	16,6(39,6)	11,7(16,9)	15(27,5)	0,42
Coeff Sat Transferrine (%)	24(10)	26(15)	27(14)	31(14)	27(14)	0,066
Ferritine ( µg/L)	584(315)	434(312)	562(388)	576(281)	540(329)	0,04
Indol acetic acid (µmol/L)	4,99(4,21)	5,04(5,74)	5,9(5,0)	5,56(4,82)	5,39(5,21)	0,25
Indoxyl sulfate (µmol/L)	99,0(56,9)	94,3(44,9)	84,3(57,1)	92,2(40,8)	92,3(50,3)	0,24
Paracresyl sulfate (µmol/L/L)	147,1(88,7)	171,0(106,8)	177,8(94,2)	152,5(86,8)	162(94)	0,36
<i>Modes de dialyse</i>						
Hemodialyse n(%)	19(40)	15(31)	19(40)	25(50)	78(40)	0,19
Hemofiltration/Hemodiafiltration n(%)	28(40)	33(69)	29(60)	25(50)	115(60)	
Kt/v, moyenne (DS)	1,49(0,34)	1,49(0,29)	1,49(0,30)	1,54(0,21)	1,50(0,29)	0,69
Temps par semaine, heures, moyenne	12,4(1,6)	13,5(2,8)	13,2(2,2)	12,7(2,1)	13,0(2,3)	0,14
Predialyse TAs, mmHg, moyenne (DS)	138 (26)	142(20)	144(32)	141(23)	141(25)	0,74
Postdialyse TAs, mmHg, moyenne (DS)	141(30)	147(25)	140(29)	140(24)	142(27)	0,57
<i>Traitements</i>						
IEC/ARA2 n(%)	8(17)	12(25)	10(21)	13(26)	43(22)	0,7
Bbloquant n(%)	16(34)	22(46)	20(42)	23(46)	81(42)	0,55
Inhibiteur calcique n(%)	3(6)	12(25)	11(23)	10(20)	36(19)	0,087
Diurétique n(%)	17(36)	27(56)	25(52)	27(54)	96(50)	0,19
Antiagregant plaquettaire n(%)	19(40)	15(31)	25(52)	22(44)	81(42)	0,22
Acide acetylsalicylique n(%)	14(30)	23(48)	22(46)	19(38)	78(40)	0,25
Clopidogrel n(%)	5(11)	7(14)	10(21)	13(26)	35(18)	0,21
Anti vitamine K n(%)	12(28)	8(20)	9(22)	17(35)	46(24)	0,43
Statine n(%)	8(17)	12(25)	19(40)	18(36)	57(30)	0,061
Fer IV n(%)	29(61)	25(52)	25(52)	26(52)	105(54)	0,72
Erythropoietine, µg/s (SD)	53(48)	52(56)	63(69)	44(48)	52(54)	0,25

## Annexe 1 : caractéristiques de la cohorte totale

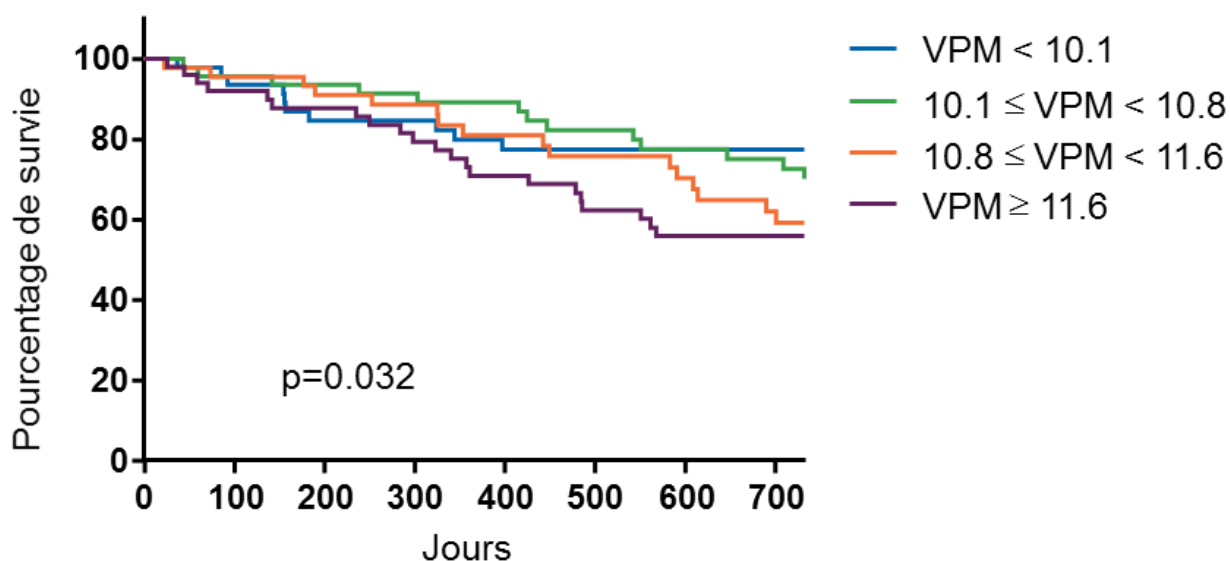


## Annexe 2 : Corrélation du VPM avec les taux d'IS, IAA et PCS





**Annexe 3** : VPM moyen selon le type d'abord vasculaire



**Annexe 4 :** Survenue d'évènement cardio-vasculaires selon le niveau de VPM (Kaplan Meier)

	odd ratio (95% CI)	p
VPM	0,87 [0.67-1.13]	0.32
Age	1,02 [1,00-1.04]	0.038
Tabac	1.45 [0.77-2,73]	0.24
Coronaropathie	3,03 [1,12-8,26]	0.029
AOMI	1,10 [0.53-2,31]	0.79
Diabete	1.05 [0.56-1,96]	0.88
Sexe F	1,03 [0.53-2.01]	0.93
Pas d'AAP	0,31 [0.12-0,78]	0.013
Pas de statine	0,96 [0.48-1.94]	0.91
CRP	1 [0,99-1.01]	0.47
Albumine	0.97 [0.91-1.02]	0.25

**Annexe 5 :** Odds ratios de survenu des évènements cardio-vasculaires majeurs

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**



## RESUME

**Introduction :** La fistule artérioveineuse (FAV) est la voie d'abord vasculaire de 78% des patients en hémodialyse en France. Les dysfonctions de la FAV à type de thrombose ou de sténose sont des complications fréquentes. Elles sont responsables de 30% des hospitalisations des hémodialysés chroniques. Un des principaux facteurs à l'origine de ces dysfonctions est une anomalie de la coagulation dépendante des plaquettes hyperactives au cours de l'insuffisance rénale chronique. Les plaquettes jeunes plus excitables sont de plus grande taille. Le volume plaquettaire moyen (VPM) est un marqueur de risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

**Objectifs :** Etudier prospectivement le VPM dans notre cohorte d'hémodialysés chronique comme marqueur prédictif de dysfonction de la FAV (survenue de sténose et de thrombose aigue). Nous étudierons la mortalité, la survenue d'événements cardio-vasculaires et d'événements hémorragiques graves.

**Matériels et méthodes :** L'étude inclus l'ensemble des patients hémodialysés chronique de l'hôpital de la Conception au CHU de Marseille entre Juin 2014 et Juin 2016, soit 226 patients. L'objectif principal était d'observer s'il existe une différence d'incidence des évènements sur la FAV en fonction du VPM. La population était divisée selon 4 niveau de VPM déterminés selon les quartiles du VPM dans notre cohorte. Le critère de jugement principal est un élément composite dénommé « évènement de FAV » regroupant : thrombose aigue de FAV et dysfonction de FAV ayant nécessité une fistulographie avec traitement endovasculaire. L'analyse statistique a été faite de façon univariée par un modèle de survie Kaplan-Meier et de façon multivariée par un modèle de COX

**Résultats :** 193 patients ont été inclus dans l'étude avec une médiane de suivi de 620 jours. Le VPM moyen était de 10,8 fl [7.8-13.5] et les quartiles suivants : groupe 1 :  $VPM \leq 10$ fl, groupe 2 :  $10,1 \text{ fl} \leq VPM < 10,7 \text{ fl}$ , groupe 3 :  $10,7 \text{ fl} \leq VPM < 11,5 \text{ fl}$ , groupe 4 :  $VPM \geq 11,5 \text{ fl}$ . Il n'existait pas de différence concernant les caractéristiques de ces 4 groupes. On note une incidence plus grande ( $p=0,001$ ) dans le groupe 4 avec 23 évènements (59%), 14 (34%) dans le groupe 3, 11 (27%) dans le groupe 2 et 6 (18%) dans le groupe 1. L'analyse multivariée montre une association indépendante entre le VPM et le risque de survenue d'un évènement, l'OR est de 1,66 [1,24-2,23]  $p=0.0007$ . Il n'existait pas de différence significative concernant la mortalité, la survenue d'événements cardio-vasculaires ou d'événements hémorragiques graves.

**Conclusion :** Nous avons montré dans notre cohorte d'hémodialysés chronique que le risque de survenue d'un évènement sur fistule artérioveineuse (dysfonction nécessitant la réalisation d'une fistulographie ou thrombose aigue) est prédit par la mesure du VPM. Il permet ainsi d'identifier les patients à risque d'évènements sur la FAV. Cette population à risque pourrait bénéficier d'une surveillance renforcée voir de thérapeutiques antiagrégantes ou anticoagulantes. Limiter le nombre d'évènements sur la FAV permettrait de réduire la survenue de thromboses voire de perte de l'accès vasculaire exposant le patient à un risque vital.

**Mots clés :** Hémodialyse, plaquette, VPM, dysfonction et thrombose de FAV