

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2004

N°

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en Anesthésie - réanimation chirurgicale

par

Bertrand Miguet

Né le 20 septembre 1974 à Landerneau.

---

Facteurs prédictifs de transfusion de concentrés érythrocytaires  
homologues en chirurgie cardiaque programmée sous  
circulation extracorporelle.

---

Présenté et soutenue publiquement le 15 octobre 2004.

---

Président : M. le Professeur Yvonnick Blanloeil.

Directeur de thèse : M. le Docteur Bertrand Nougarede.

**A Monsieur le Professeur Yvonnick BLANLOEIL,**

qui me fait l'honneur de présider cette thèse, qu'il trouve ici l'expression de mes sincères  
remerciements et de ma respectueuse gratitude.

**A Monsieur le Professeur Michel PINAUD,**

qui a contribué par son enseignement, à enrichir ma formation,  
qu'il accepte mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Professeur Jean-Luc MICHAUD,**

Qui a accepté de participer au jury de cette thèse,  
pour le savoir-faire qu'il a pu me faire partager au bloc de chirurgie thoracique.  
En témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde estime.

**A Monsieur le Docteur Bertrand Nougarede,**

sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour qu'il soit particulièrement remercié.

**A Monsieur le Docteur Philippe BIZOUARN,**  
pour son aide et sa participation à l'élaboration de ce travail.

A l'ensemble des médecins des services hospitaliers du CHU de Nantes, des centres hospitaliers de Saint Nazaire et de Cholet, qui ont enrichi ma formation d'interne.

A l'ensemble des internes d'anesthésie,  
en leur souhaitant bonne chance pour la fin de leur internat.

A Catherine,  
pour ses encouragements et sa grande patience.

A mes parents,  
qui ont su me soutenir durant toutes mes années d'étude.

A Enora et Emeline,  
pour leur sourire.

A Mélanie et Sandrine,  
qu'elles soient fières de leur frère.

A toute ma famille,  
comme preuve d'affection.

Aux joueurs invétérés du billard de l'hôpital Nord et  
Aux Bretons de Nantes et d'ailleurs.

## **ABREVIATIONS**

ATD : autotransfusion différée  
EPO : érythropoïétine recombinante humaine  
CFUe: erythroid colony-forming unit  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
CEC : circulation extracorporelle  
PDF : produits de dégradation de la fibrine  
t-PA : activateur tissulaire du plasminogène  
PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor  
IL1 : Interleukine 1  
TNF : Tumor Necrosis Factor  
FT : facteur tissulaire  
ACT : temps de coagulation activé  
TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor  
UIK : unités inhibitrices de la kallicréïne  
IV : intra-veineux  
AT : acide tranexamique  
DDAVP : desmopressine  
CIA : communication inter auriculaire  
ml : millilitre  
mmHg : millimètre de mercure  
g/dl : gramme par décilitre  
IMC : index de masse corporelle  
VG : ventricule gauche

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche  
HTA : hypertension artérielle  
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire  
AC/FA : arythmie complète par fibrillation auriculaire  
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs  
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive  
IDM : infarctus du myocarde  
PC : pontage coronarien  
CE : concentrés érythrocytaires  
EFS : établissement français du sang  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine  
VHB : virus de l'hépatite B  
VHC : virus de l'hépatite C

# **Facteurs prédictifs de transfusion de concentrés érythrocytaires homologues en chirurgie cardiaque programmée sous circulation extracorporelle.**

## **1 Introduction.**

La pratique de la transfusion sanguine en chirurgie cardiaque est sujette à une importante variabilité inter centre puisqu'elle fluctue entre 10 et 75% [1-3]. A l'heure actuelle son incidence reste élevée, dans la plupart des séries de la littérature un tiers des patients sont transfusés en produits sanguins labiles au cours ou au décours de la chirurgie cardiaque programmée [4,5]. Certaines études concernant les facteurs prédictifs de transfusion en chirurgie cardiaque ont suivi les patients depuis la période péri-opératoire immédiate jusqu'à leur sortie de réanimation [6-8], d'autres études prospectives comportent un effectif limité [9] ou ne prennent en compte que la chirurgie coronarienne [10], d'autres enfin sont rétrospectives [11].

## **2 Considérations générales sur les problèmes de la transfusion en chirurgie cardiaque sous CEC.**

De nombreuses techniques d'épargne sanguine tant pharmacologiques que mécaniques ont été développées pour tenter de réduire le recours aux produits sanguins homologues lors de la chirurgie cardiaque.

### **2.1 Masse globulaire préopératoire.**

Certaines techniques ont pour objectif d'augmenter la masse globulaire des patients. La supplémentation en fer entre dans le cadre de plusieurs protocoles d'épargne sanguines. En période préopératoire, le fer est administré seul et par voie orale dans le cas d'une anémie par carence martiale ou en association à l'autotransfusion différée (ATD) et/ou à l'érythropoïétine. Son utilisation par voie intraveineuse a été évaluée pour corriger l'anémie après chirurgie cardiaque et ne semble pas apporter de bénéfice pour remonter le taux d'hémoglobine au quinzième jour postopératoire [12].

L'érythropoïétine recombinante humaine (EPO) est un facteur de croissance produit par génie génétique dont les cibles sont les CFUe (erythroid colony-forming unit). Elle stimule l'érythropoïèse en accélérant la division des CFUe en érythroblastes qui sont eux-mêmes sensibles à l'érythropoïétine et engendrent la formation de réticulocytes précurseurs des hématies avec un délai de 5 à 6 jours. Sous stimulation maximale une moelle normale peut ainsi accroître sa production de globules rouges de 6 à 8 fois. L'utilisation préopératoire d'EPO ne se conçoit qu'associée à une supplémentation martiale qui permet d'éviter l'apparition d'une carence martiale fonctionnelle en cours de traitement et de réduire la posologie de l'EPO [13]. Dans ces conditions on peut obtenir une augmentation de la masse globulaire des patients en prévision d'interventions chirurgicales potentiellement hémorragiques. L'utilisation



de l'EPO chez des patients dont le taux d'hémoglobine initial est compris entre 10 et 13 g/dl réduit le recours à la transfusion homologue [14]. Chez les malades ayant une anémie modérée (sans maladie médullaire primitive ni carence martiale), l'EPO en association avec l'ATD permet d'augmenter le nombre de dons autologues et de diminuer la transfusion homologue [15]. Aucune étude n'a toutefois à ce jour montré l'innocuité de l'EPO utilisée en préparation à la chirurgie cardiaque [16]. En effet l'élévation de l'hématocrite induite par l'utilisation de l'EPO et l'augmentation de viscosité sanguine qui en découle constitue au moins en théorie un facteur de risque d'accident thrombotique. De plus il s'agit d'une substance onéreuse et certaines études semblent mettre en évidence un rapport coût/efficacité défavorable [17]. En France L'EPO a une AMM initiale pour une utilisation combinée avec la transfusion autologue programmée chez le patient modérément anémique en prévision d'interventions chirurgicales potentiellement hémorragiques [18].

La transfusion autologue différée consiste à réaliser dans les trois à cinq semaines qui précèdent l'intervention, deux ou trois prélèvements sanguins qui sont mis en réserve en prévision de l'intervention. Elle est en principe contre-indiquée en cas de rétrécissement aortique serré et de sténose significative du tronc commun coronaire gauche. Elle a fait l'objet de nombreuses études en chirurgie cardiaque à la suite de l'affaire du sang contaminé. Une seule étude a montré que l'autotransfusion différée diminue de manière très significative le saignement postopératoire et les besoins en produits sanguins homologues en chirurgie cardiaque [19].

## **2.2 Récupération du sang épanché.**

D'autres techniques visent à réduire les déperditions sanguines en période per et postopératoires par la récupération du sang épanché et sa réinfusion. Au cours de l'intervention la récupération du sang épanché et du volume résiduel du circuit de la circulation extra corporelle (CEC) peut être faite selon deux méthodes.

Le sang épanché dans le péricarde et la plèvre peut être directement aspiré dans la CEC, et le volume résiduel du circuit de CEC retransfusé avec filtration passive sur filtre 40  $\mu$  sans lavage ni concentration. Le sang ainsi retransfusé contient des hématies dont les fonctions et la survie sont subnormales [20], son hématoците est en règle inférieur à 33%. Ce sang est vierge de plaquettes fonctionnelles et riche en facteurs de coagulation activés ainsi qu'en produits de dégradation de la fibrine (PDF) matériel thromboplastique et de débris cellulaires.

Le sang épanché ainsi que le volume résiduel du circuit de CEC peuvent être également récupérés par un système automatique qui en assure le lavage et la reconcentration avant retransfusion au patient [21]. Le produit obtenu après lavage-concentration a un hématoците voisin de 50-60%, ses globules rouges présentent des modifications de forme et de taille les rendant vulnérables aux contraintes osmotiques, mais il ne contient ni plaquettes fonctionnelles ni facteurs de coagulation, ni PDF, ni débris cellulaires [22]. L'efficacité de la technique de récupération peropératoire du sang a été évaluée par Huet et col., dans une méta-analyse [23] dont les résultats suggèrent, qu'elle permettrait une réduction significative des besoins en produits sanguins homologues lors de la chirurgie cardiaque. Il a également été proposé de récupérer le sang collecté par le drainage pleural et médiastinal au cours des premières heures postopératoires et de le retransfuser [23]. Le volume de drainage minimum nécessaire pour appliquer la technique est de 200 ml, le volume maximum habituellement limité à 750 ml pour éviter la survenue de troubles de la coagulation [24]. Le sang ainsi collecté est pauvre en plaquettes actives et défibriné. L'utilisation de cette technique en chirurgie cardiaque reste d'une efficacité assez marginale, seule une étude prospective portant sur 166 patients semble montrer qu'elle permettrait une moindre utilisation de sang homologue en période postopératoire [25,26]. La combinaison de deux techniques d'épargne sanguine que sont l'autotransfusion per et postopératoire du sang récupéré et lavé permettrait de réduire significativement le recours aux concentrés érythrocytaires homologues au décours de la chirurgie cardiaque [27].

L'hémodilution normovolémique est une technique d'épargne sanguine proposée pour la première fois en 1968 elle consiste à remplacer un certain volume sanguin par une solution

de cristalloïde ou de colloïde. Cette procédure réalisée au bloc opératoire précède la chirurgie, le sang ainsi collecté dans des poches stériles est ensuite restitué soit en fin de chirurgie, soit au cours de l'intervention si l'hématocrite du patient est inférieur à 22 %. La procédure permet de retransfuser un sang épargné par les effets délétères de la CEC (activation de la thrombine, fibrinolyse primaire, dysfonction plaquettaire, syndrome inflammatoire) [20,28] plusieurs études ont montré l'inefficacité de cette technique à générer une épargne de concentrés érythrocytaires homologues au cours de la chirurgie cardiaque [29-31].

## **2.3 Modifications physiopathologiques de l'hémostase.**

Un certain nombre de techniques ont pour objet de limiter le saignement postopératoire. Il est considéré comme excessif après chirurgie cardiaque au-delà de 1,5 ml/Kg/h. Le saignement excessif est une des complications les plus habituelles de la chirurgie cardiaque et il pourrait concerner jusqu'à 20% des patients dans certaines séries [8,32]. Ses implications sont multiples et sérieuses. Pour le patient tout d'abord dont il augmente les risques de transfusion homologue et de reprise chirurgicale ainsi que la morbi-mortalité postopératoires [33], pour le personnel soignant ensuite dont il accroît la charge de travail et le stress, pour l'institution hospitalière et la collectivité car il induit une lourde charge financière liée à l'utilisation de produits sanguins homologues et aux complications qui peuvent en découler, ainsi qu'à la prolongation du séjour postopératoire aux soins intensifs, pour l'Etablissement français du sang enfin qui se trouve périodiquement en situation de pénurie de concentrés érythrocytaires pour certains groupes sanguins. Les publications scientifiques font état d'un taux de reprise pour hémostase de l'ordre de 5 à 6% [8,32,34,35] qui peut atteindre 15% comme le rapporte Harker [36], une cause chirurgicale n'étant retrouvée au saignement que dans la moitié des cas [37]. Les causes de saignement en chirurgie cardiaque peuvent en effet être chirurgicales microvasculaires liées à un défaut d'hémostase peropératoire, macrovasculaires en rapport avec une brèche accidentelle dans le système cardiovasculaire ou médicales liées à un trouble de l'hémostase consécutif à la CEC [38].

La CEC induit une hémodilution en rapport avec le mélange du sang du patient et du volume d'amorçage du circuit de la CEC, mais surtout elle est à l'origine de perturbations profondes et intriquées les unes avec les autres de la biologie de l'hémostase [39]. On observe au cours de la CEC une génération de thrombine que le complexe héparine-antithrombine III ne parvient pas à bloquer complètement, et qui est principalement due au contact entre le sang et les parois du circuit de la CEC [40-42]. La thrombine induit ainsi à partir du fibrinogène la formation de fibrine directement au contact des parois du circuit de CEC. La fibrinolyse est un processus physiologique dont le rôle est de limiter l'extension du caillot. Son activation durant la CEC procède essentiellement du contact entre le sang et le circuit de CEC qui abouti à la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) par l'endothélium vasculaire [43]. A son tour le t-PA clive le plasminogène en plasmine qui est ensuite responsable de la dégradation du fibrinogène et de la fibrine en produits de dégradation de la fibrine (PDF) inaptes à participer à la coagulation. L'activation de la fibrinolyse au cours de la CEC est également liée à la génération de thrombine et de fibrine, le degré de stimulation du système de la coagulation semble en effet être un important stimulant de la fibrinolyse [44,45]. L'activation de la fibrinolyse est associée à une élévation du taux de ses marqueurs (t-PA, D-dimer, complexes t-PA-PAI-1) et à la consommation de ses inhibiteurs naturels tels que le plasminogen activator inhibitor (PAI-1) [46]. Certaines études ont montré qu'il existe une corrélation entre les marqueurs de la fibrinolyse et le saignement postopératoire [47,48].

L'altération des fonctions plaquettaires qui est observé au décours des CEC est considérée par de nombreux auteurs comme la principale cause de saignement en rapport avec la CEC. Plusieurs études ont mis en évidence une altération des tests fonctionnels plaquettaires après CEC [49,50]. L'altération des fonctions plaquettaires post CEC a été initialement interprétée comme la conséquence de l'activation des plaquettes au cours de la CEC avec pour corollaire la perte des récepteurs au facteur Von Willebrand (GP1b) et au fibrinogène (GPIIb/IIIa), et le relargage du contenu des granules (F4p, nucléotides,  $\beta$  thromboglobuline,...) qui participe également au syndrome inflammatoire. Elle est actuellement, au vu de nombreuses publications, plutôt considérée comme une conséquence de l'hypothermie [51-54,55,56] et de l'héparinothérapie [57].

La CEC est à l'origine d'un puissant syndrome inflammatoire [58] dont les intrications avec le système de la coagulation sont complexes et variées. L'activation du facteur XII (Hageman) lors de la phase contact induit la formation de kallicréine qui à son tour active les mécanismes de l'inflammation. Les médiateurs de l'inflammation libérés (IL1, TNF) par les leucocytes activent les monocytes qui à leur tour induisent l'expression de facteur tissulaire (FT) et la génération de thrombine [59]. Le facteur nucléaire NF- $\kappa$ B est un facteur de transcription impliqué dans la régulation de nombreux gènes de l'inflammation, notamment activé par l'IL1 et le TNF [60,61]. On a récemment montré que l'activation du FT, et la génération de thrombine qu'il induit, sont régulés par le NF- $\kappa$ B, et que son inhibition bloque l'expression du FT par les monocytes, diminue la génération de thrombine et donc l'activité procoagulante du sang au cours de la CEC [62].

La réalisation d'une CEC ne se conçoit donc qu'après instauration d'une puissante anticoagulation. Dans la plupart des centres de chirurgie cardiaque l'héparine est administrée à la posologie de 300 à 400 unités / Kg de façon à obtenir avant le départ en CEC un temps de coagulation activé (ACT) supérieur à 400 secondes, par la suite des bolus additionnels d'héparine sont injectés en cours de CEC pour maintenir si nécessaire l'ACT supérieur à cette valeur. Le pilotage de l'anticoagulation au cours de la CEC sur l'ACT pose problème car outre le fait que l'ACT ne donne aucun renseignement sur l'état des mécanismes intimes de la coagulation du sang, il n'est pas corrélé aux concentrations sanguines d'héparine et se trouve de plus influencé par l'hypothermie, l'hémodilution et l'aprotinine [63,64]. On a en effet mis en évidence une réduction des pertes sanguines et du recours à la transfusion lorsque la posologie d'héparine est ajustée à la concentration plasmatique d'héparine et non plus à l'ACT, ce qui revient dans les faits à augmenter la posologie d'héparine [65].

A la fin de la CEC l'héparine est antagonisée par une injection de sulfate de protamine qui forme avec l'héparine un complexe, molécule pour molécule, dont la demi vie est brève de l'ordre de 5 minutes [66]. Le sulfate de protamine n'est toutefois pas si facile à manier qu'il pourrait y paraître, il inhibe en effet l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine [66,67], et de plus dégrade l'interaction entre la GP1b et le facteur Von Willebrand notamment

lorsqu'il est administré en excès par rapport à l'héparine [68,69]. Dans la pratique le sulfate de protamine est administré dans le rapport de 1 à 1,5 mg de protamine pour 100 U d'héparine. L'administration d'une dose fixe de sulfate de protamine en fonction de la posologie totale d'héparine antérieurement administrée expose en permanence au risque de sur dosage ou de sous dosage, et son optimisation en fonction de l'ACT seule technique disponible au bloc opératoire en routine est encore insuffisamment précise. L'héparine enfin stimulerait la libération d'un important inhibiteur du FT, le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) [70], action qui supporterait une part de son activité antithrombotique au cours de la CEC, mais qui pourrait également être une source de saignement en période postopératoire. L'activité TFPI est nettement augmentée après héparinisation et avant le départ en CEC, et le taux de FT inversement proportionnel au niveau de TFPI en cours de CEC [71,72].

## **2.4 Prévention médicamenteuse du saignement.**

De très nombreux travaux cliniques ont étudié les différents moyens pharmacologiques de prévenir le saignement postopératoire lié aux perturbations de la biologie de la coagulation consécutives à la CEC.

L'aprotinine (trasylo<sup>®</sup>) fabriquée et distribuée par le seul laboratoire BAYER au niveau mondial, est une protéine d'origine bovine ultra purifiée, connue depuis 1930, inhibitrice des sérines protéases humaines telles que la plasmine et les kallicréines. Son intérêt pour prévenir le saignement en chirurgie cardiaque a été révélé en 1987 par Royston, qui le premier a utilisé la molécule à forte posologie [73]. A faible posologie ( $10^6$  UIK en bolus IV et dans la solution d'amorçage de la CEC, suivies d'une perfusion IV continue de  $0,25 \times 10^6$  UIK / h) l'aprotinine inhibe l'activation de la fibrinolyse induite par la plasmine [74], et à forte posologie ( $2 \times 10^6$  UIK en bolus IV et dans la solution d'amorçage de la CEC, suivies d'une perfusion IV continue de  $0,5 \times 10^6$  UIK / h) elle prévient en plus l'activation par le facteur XII de la prékallicréine en kallicréine [75]. L'inhibition par l'aprotinine du syndrome inflammatoire induit par la CEC est secondaire à l'action de cette molécule sur la coagulation, la fibrinolyse et surtout la kallicréine [76]. La protection des fonctions plaquettaires par les fortes posologies

d'aprotinine au cours de la CEC est attribuée à la diminution de la génération de thrombine, principal activateur plaquettaire, par interaction avec le système contact et inhibition de la formation de kallikréine [3,76]. La protection de la GP1b plaquettaire de l'action de la plasmine ainsi que la diminution du thromboxane A2 ont également été invoqués dans la prévention du dysfonctionnement plaquettaire post CEC par l'aprotinine [76]. La méta-analyse de Levi, malgré les réserves qu'on peut avoir vis à vis de la méthode, semble montrer que l'utilisation de l'aprotinine au cours de la CEC permet une réduction statistiquement significative du saignement postopératoire de la transfusion, ainsi que de la mortalité postopératoire [77]. La réduction du saignement postopératoire consécutivement à l'utilisation de l'aprotinine semble d'autant plus nette que le risque hémorragique est important [78], notamment chez les patients sous antiagrégants en période préopératoire immédiate [79,80], ainsi qu'en cas de réintervention ou lorsqu'on prévoit une CEC de longue durée. L'étude IMAGE a montré qu'il n'existe aucune augmentation statistiquement significative de l'ischémie myocardique péri-opératoire lié à l'utilisation de l'aprotinine [81]. En présence de célite l'aprotinine allonge de façon dose dépendante l'ACT [82], sans affecter la formation de thrombine. Pour cette raison, il est recommandé de monitorer l'anticoagulation au cours de la CEC par des ACT sur kaolin qui sont insensibles à l'aprotinine [83].

L'acide tranéxamique (AT) est un antifibrinolytique de synthèse. Il occupe les sites de liaison à la lysine du plasminogène. L'inhibition de la formation d'un complexe ternaire–plasminogène–fibrine–t-PA bloque la fibrinolyse. Un effet protecteur de l'AT administré avant la CEC vis-à-vis de l'agrégation plaquettaire a été décrit, probablement en rapport avec l'inhibition de la plasmine. Administré avant la CEC, son influence sur les besoins transfusionnels est inconstante, et une réduction de l'exposition à la transfusion homologue sous AT n'est identifiable qu'en cas de pertes sanguines abondantes [84]. Il est retrouvé dans la littérature une importante variabilité des doses utilisées, néanmoins une étude a montré que le meilleur dosage pour réduire le saignement après chirurgie était de 100 mg/kg [85]. Une large étude réalisée auprès de 1040 patients en chirurgie cardiaque programmée a comparé l'acide tranéxamique à l'aprotinine et n'a pas retrouvé de différence sur le saignement postopératoire, le nombre de transfusion réalisée et l'importance des complications entre les

deux produits, préconisant en conclusion une utilisation préférentielle de l'acide tranexamique au bénéfice de la différence de coût entre les deux molécules [75]. Il ressort néanmoins de la méta-analyse de Levi [77] que l'aprotinine serait plus efficace sur la réduction du saignement postopératoire et du recours à la transfusion que l'acide tranexamique, pour lequel aucun effet sur la mortalité postopératoire n'est mis en évidence.

La desmopressine (DDAVP) est un analogue synthétique de la vasopressine, elle a des propriétés hémostatiques particulières notamment en cas de maladie de Von Willebrand. Une étude récente a démontré que la desmopressine n'a pas d'intérêt en chirurgie cardiaque pour réduire le saignement postopératoire en cas de traitement préopératoire par l'aspirine [86], la méta-analyse de Levi souligne également ce manque d'efficacité de la desmopressine sur la réduction du saignement postopératoire et de la transfusion en chirurgie cardiaque [77].



### **3 But de l'étude.**

L'objectif principal de ce travail a été de déterminer les critères prédictifs de transfusion sanguine en chirurgie cardiaque. Les critères étudiés ont été recueillis en période pré, per et postopératoire de l'entrée à la sortie des patients de l'hôpital.

L'objectif secondaire a été de savoir si une préparation préopératoire du patient visant à réduire l'incidence de la transfusion est possible compte tenu du délai qui s'écoule entre la consultation d'anesthésie et l'intervention chirurgicale, délai qui est actuellement supérieur de 45 jours pour notre équipe.

## **4 Patients et méthodes.**

### **4.1 Patients.**

#### **4.1.1 Critères d'inclusion.**

Ont été inclus dans l'étude des patients adultes non sélectionnés, consécutifs, relevant d'une chirurgie cardiaque conventionnelle programmée de classe ASA 1 à 4, ainsi que des patients opérés en dehors des plages normales d'ouverture du bloc opératoire mais avec une hémodynamique parfaitement stable.

#### **4.1.2 Critères d'exclusion.**

Ont été exclus de l'étude les patients opérés en dehors des plages d'ouverture du bloc opératoire avec une hémodynamique instable, ainsi que les patients opérés pour :

- Transplantation cardiaque.
- Implantation d'une assistance circulatoire.
- Dissection aortique
- Endocardite à la phase aiguë ou non contrôlée.

## **4.2 Méthodologie :**

### **4.2.1 Préparation :**

Tous les patients ont reçu, une heure avant leur départ pour le bloc une prémédication orale. Les traitements habituels des patients ont été poursuivis y compris les IEC à l'exception des anti-plaquettaires autres que l'aspirine.

Au bloc opératoire la mise en condition des patients a associé :

- Le monitoring habituel selon les recommandations de la SFAR.
- Deux voies veineuses périphériques.
- Un cathéter artériel radial ou fémoral.
- Une sonde de Swan Ganz en règle, mais dans quelques cas (CIA) un cathéter veineux central.
- Une surveillance de la profondeur de l'anesthésie par l'index bispectral.
- Une sonde vésicale avec réservoir à diurèse horaire.
- Une sonde thermique rectale.

### **4.2.2 Induction et entretien de l'anesthésie :**

Tous les patients ont reçu une anesthésie intraveineuse totale associant propofol et sufentanil. Ces produits ont été administrés à objectif de concentration au site d'action à l'aide d'un système à éléments séparés permettant le pilotage simultané de deux pousses-seringues. L'administration du propofol a été faite selon le modèle pharmacologique de Marsh adulte, celle du sufentanil selon le modèle de Gepts.

L'intubation orotrachéale a été réalisée dans la majorité des cas sans curare sous anesthésie locale, après oxygénation et dénitrogénéation, chez un patient profondément sédaté en ventilation spontanée. L'extubation précoce des patients a été réalisée soit en salle d'opération soit dans l'unité de soins intensifs chaque fois que cela a été possible.

### **4.2.3 Circulation extracorporelle et cardioplégie :**

Le volume d'amorçage de la CEC a comporté de façon standard :

- HEAfusine : 500 ml.
- Ringer lactate : 750 ml
- Aprotinine : 200 ml (2 millions d'UIK).

L'anticoagulation initiale a été assurée par une injection IV de 400 U / Kg de poids d'héparine, de façon à obtenir un ACT sur Kaolin supérieur à 400 secondes. Par la suite des réinjections d'héparines ont été faites chaque fois que les contrôles périodiques de l'ACT l'ont exigé pour maintenir l'ACT supérieur à cette valeur. En fin de CEC l'héparine a été neutralisée par une administration de sulfate de protamine, à raison de 1 mg pour 100 U d'héparine.

Les interventions se sont déroulées soit en normothermie, soit en hypothermie modérée à 30°C. Tous les patients ont été réchauffés afin d'atteindre une température rectale supérieure ou égale à 36°5 en fin d'intervention.

Le débit de CEC a été réglé par les techniciens de CEC en fonction d'abaques qui tiennent compte de la surface corporelle du patient et de sa température rectale et surveillé sur les valeurs de la SvO<sub>2</sub>. La pression de perfusion au cours de la CEC a été maintenue entre 70

et 100 mmHg à l'aide d'une perfusion continue de noradrénaline dont la posologie a été fonction du résultat clinique obtenu.

Quant à la technique de cardioplégie elle a été laissée à la discrétion des chirurgiens qui ont utilisé selon les cas le liquide de Bretschneider, puis celui de Saint Thomas, et de plus en plus soit le Celsior, soit la cardioplégie au sang avec du CP1B.

#### **4.2.4 Epargnes des produits sanguins :**

##### **4.2.4.1 Hémostase chirurgicale :**

Elle a été réalisée dès l'ouverture, puis en fin de procédure chirurgicale avant fermeture du thorax. Il n'a malheureusement pas été possible d'évaluer le saignement peropératoire compte tenu des contraintes que ce type de démarche implique.

##### **4.2.4.2 Protocole antifibrinolytique :**

La majorité des patients a reçu une perfusion intraveineuse d'aprotinine, selon le protocole de Royston « à doses fortes » pour 71,6% d'entre eux, et à faible dose pour 25,5%.

##### **4.2.4.3 L'autotransfusion différée :**

L'utilisation d'une procédure d'autotransfusion différée est restée anecdotique, seuls 2,4% des patients ont été inclus dans un tel protocole.

##### **4.2.4.4 Seuils transfusionnels :**

Le seuil transfusionnel retenu dans notre équipe est de 7g/dl au cours de la CEC et de 10 g/dl en postopératoire adapté toutefois à la tolérance clinique du patient.

## **4.3 Principes de l'étude**

Cette étude prospective non randomisée et ouverte a été réalisée dans le service de chirurgie cardiaque du CHU de Nantes (Pr Duveau) entre le 1<sup>er</sup> décembre 1999 et le 31 décembre 2003. Ont été inclus 450 patients consécutifs non sélectionnés, opérés en chirurgie cardiaque programmée sous CEC. Les patients ont été anesthésiés par un seul des médecins anesthésistes réanimateurs de l'équipe dans le cadre d'une procédure d'extubation précoce. Le suivi postopératoire en réanimation a été réalisé par une équipe de 14 médecins anesthésistes réanimateurs rompus à l'exercice de leur spécialité dans le contexte de la chirurgie cardiaque. Le suivi des patients dans le service de chirurgie après leur sortie des soins intensifs a été assuré par l'équipe chirurgicale.

### **4.3.1 Paramètres étudiés.**

#### **4.3.1.1 Facteurs préopératoires :**

- Caractères anthropométriques :

Age et sexe.

Poids, taille, indice de masse corporelle (IMC).

- Etat cardiovasculaire préopératoire :

Altération de la fonction systolique du ventricule gauche, hypertrophie ventriculaire gauche, dilatation du ventricule gauche, hypertension artérielle, hypertension artérielle pulmonaire, arythmie complète par fibrillation

auriculaire chronique, atteinte athéromateuse poly vasculaire, athérome carotidien significatif, artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

- Facteurs de comorbidité :

Insuffisance rénale préopératoire évaluée par le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault.

Diabète insulino-dépendant ou non.

Broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Syndrome ventilatoire restrictif.

Taux d'hémoglobine préopératoire.

#### **4.3.1.2 Principales caractéristiques du geste chirurgical :**

- Nature du geste chirurgical, identité du chirurgien.
- chirurgie redux.
- Durée de circulation extracorporelle (CEC).
- Durée du clampage aortique.
- Bilan hydrique per CEC.

#### **4.3.1.3 Facteurs peropératoire :**

- Taux d'hémoglobine minimum peropératoire après le départ en CEC.
- Nombre de concentrés globulaires homologues transfusés au bloc opératoire.
- Nature et posologie des médicaments de l'anesthésie.

- Nature et posologie des médicaments cardiovasculaires.

#### **4.3.1.4 Facteurs postopératoires :**

- Pourcentage de patients transfusés en produits sanguins homologues.
- nombre moyen de concentrés érythrocytaires, plaquettaires et/ou PFC par malade transfusé.
- Saignement à la 6<sup>ème</sup> et à la 24<sup>ème</sup> heure postopératoire.
- Taux d'hémoglobine à la sortie de l'hôpital.
- Délai d'extubation en période postopératoire.
- Complications postopératoires nécessitant ou une reprise au bloc opératoire.
- Morbidité hospitalière.
- Mortalité hospitalière.
- Durées de séjour postopératoire aux soins intensifs et à l'hôpital.

#### **4.3.2 Méthodes statistiques :**

L'analyse a débuté par une analyse uni variée à l'aide d'un test de Mann et Whitney pour les variables qualitatives ou quantitatives discontinues et un test exact de Fisher ou Chi-2 pour les variables quantitatives continues. Une corrélation entre les variables quantitative a été recherchée à l'aide d'un test de Spearman (p) ou de Reason (r). Le seuil de signification retenu a été  $p < 0,05$ . Seules les variables associées dans cette première partie de l'analyse avec un  $p < 0,1$  ont été retenues dans l'analyse multivariée par régression logistique. La calibration du modèle (c'est à dire le degré de concordance entre les probabilités observées et celles prédites par le modèle) a été évaluée par un test de Hosmer-Leweshow.



## **5 Résultats.**

### **5.1 Données démographiques :**

Pour les 450 patients inclus dans l'étude, l'âge moyen a été de 66,4 ans et l'âge médian de 69 ans, avec des extrêmes à 17 et 89 ans. Le pourcentage de femme a été de 23,8%.

Les surfaces corporelles moyenne et médiane ont été de 1,83 m<sup>2</sup>, le IMC moyen de 26,4 et le IMC médian de 26,0. La population a comporté 38% de sujets de corpulence normale (IMC entre 18,5 et 24,9), 1,8% de sujets maigres (IMC < 18,5), 45,6% de sujets présentant un surpoids (IMC compris entre 25 et 29,9), et 14,6% de personnes présentant un degré d'obésité plus ou moins marqué dont l'IMC a été supérieur à 29,9.

### **5.2 Evaluation clinique préopératoire des patients :**

#### **0.0.1 5.2.1 Atteintes du système cardiovasculaire :**

A l'arrivée dans le service de chirurgie cardiaque certains patients ont présenté une ou plusieurs pathologies cardiovasculaire décrites dans le tableau I. Ont été considérées comme diminuées les fractions d'éjection du ventricule gauche déterminées par une mesure angiographique ou échographique inférieure à 55%. Seules ont été retenues les atteintes artérielles athéromateuse hémodynamiquement significatives.

**Tableau I : Pathologies et altérations cardiovasculaires préopératoire.**

|   | VG<br>dilaté | HVG  | VG altéré | HTA  | HTAP | AC/FA | Athérome<br>carotidien | Athérome<br>coronaire | AOMI |
|---|--------------|------|-----------|------|------|-------|------------------------|-----------------------|------|
| n | 116          | 203  | 169       | 222  | 81   | 51    | 44                     | 235                   | 41   |
| % | 25,8         | 45,1 | 37,6      | 49,3 | 18,0 | 11,3  | 9,8                    | 52,2                  | 9,1  |

### 5.2.2 Facteurs de comorbidité :

Ils sont résumés dans le tableau II. Un fort pourcentage de patients (44,7%) a présenté un début d'altération préopératoire de la fonction rénale et un quart (24,2%) des patients ont présenté une altération modérée, sévère ou terminale de la fonction rénale.

**Tableau II : Comorbidité.**

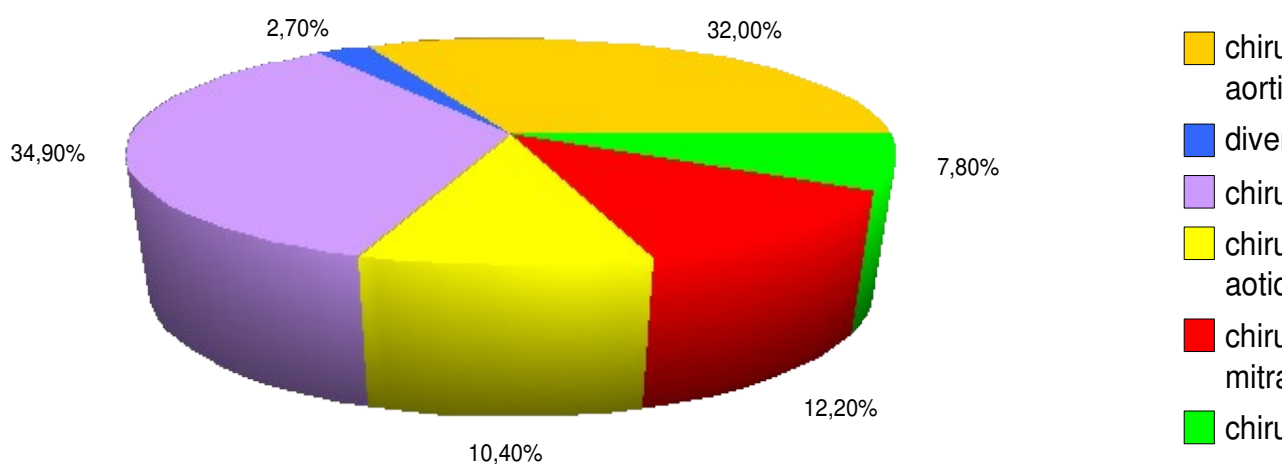
|   | Diabète | BPCO | Syndrome<br>restrictif | Insuffisance rénale<br>débutante | Insuffisance<br>rénale modérée,<br>sévère ou<br>terminale | Anémie<br>préopératoire |
|---|---------|------|------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|
| n | 105     | 36   | 16                     | 201                              | 109                                                       | 95                      |
| % | 23,4    | 8,0  | 3,6                    | 44,7                             | 24,2                                                      | 21,0                    |

Parmi les 95 patients anémiques en peropératoire, 33 étaient des femmes et 62 étaient des hommes. Ainsi l'anémie préopératoire a concerné 21% des patients, soit 30,8% des femmes et 18% des hommes.

### 5.3 Données chirurgicales :

L'activité chirurgicale, réalisé par les 6 chirurgiens expérimentés, était répartie en six grandes catégories en fonction de la nature de l'intervention (figure 1).

**Figure 1 : Nature de l'activité chirurgicale.**



La chirurgie des pontages aortocoronaires sous CEC a représenté 34,9 % de l'activité totale, le tableau III montre la fréquence des interventions en fonction du nombre de pontages (PC) réalisés.

**Tableau III : Pontages coronaires.**

|   | PC 1 | PC 2 | PC 3 | PC 4 | PC 5 | TOTAL |
|---|------|------|------|------|------|-------|
| N | 4    | 23   | 72   | 35   | 4    | 138   |

|   |     |      |      |      |     |     |
|---|-----|------|------|------|-----|-----|
| % | 2,9 | 16,7 | 52,3 | 25,4 | 2,9 | 100 |
|---|-----|------|------|------|-----|-----|

La chirurgie de remplacement de la valve aortique a représenté 32% des interventions, la principale indication ayant été le rétrécissement valvulaire aortique (tableau IV).

**Tableau IV : Chirurgie isolée de la valve aortique.**

|                           | Bio prothèse | Prothèse mécanique | Total |
|---------------------------|--------------|--------------------|-------|
| Rétrécissement aortique n | 92           | 33                 | 125   |
| Insuffisance aortique n   | 6            | 10                 | 16    |

Enfin on retrouve des pathologies variées, pour certaines relativement simples et peu fréquentes classées en divers telles que les communications inter atriales (n = 6) et les myxomes de l'oreillette gauche (n = 4), la chirurgie complexe notamment multivalvulaire, la chirurgie combinée de la valve aortique et des coronaires (10,4%), et la chirurgie de la valve mitrale de plus en plus représentée par les valvuloplasties mitrales (tableau V). La chirurgie redux a représenté 6,4% de l'ensemble.

**Tableau V : Type de chirurgie mitrale.**

|                             | Plastie valvulaire | Bio prothèse | Prothèse mécanique | Total    |
|-----------------------------|--------------------|--------------|--------------------|----------|
| Insuffisance mitrale n (%)  | 26                 | 3            | 13                 | 42 (82%) |
| Rétrécissement mitral n (%) | 0                  | 3            | 3                  | 6 (12%)  |
| Maladie mitrale n (%)       | 0                  | 0            | 3                  | 3 (6%)   |
| Total n (%)                 | 26 (51%)           | 6 (12%)      | 19 (37%)           | 51       |

La température per CEC, laissée à la discrétion du chirurgien, a été inférieure à 30 degrés pour 23 patients (5,1%), comprise entre 30 et 35 degrés pour 206 patients (45,8%) et supérieure à 35 degrés pour 221 patients (49,1%).

La durée moyenne de CEC a été de 89 minutes pour une médiane à 80 minutes. La durée moyenne du clampage aortique a été de 63 minutes pour une médiane à 57 minutes.

## **5.4 Données sur la transfusion :**

Cent quarante quatre patients (32%) ont été transfusés en concentrés érythrocytaires (CE) homologues, à raison de 3,8 CE en moyenne par patient transfusé et de 1,24 CE en moyenne par patient opéré. Si on excepte l'un des patients qui a reçu 59 CE à lui seul, le nombre moyen de CE est de 3,4 par patient transfusé. Il a été nécessaire de transfuser 43 patients (9,5%) dès le bloc opératoire et pour 8 d'entre eux 2 CE ont été intégrés au volume d'amorçage de la CEC (1,8%).

Les taux hémoglobine moyen et médian à la sortie de l'hôpital ont été identiques pour les deux populations de patients, ceux qui ont été transfusés en CE homologues et ceux qui ne l'ont pas été (tableau VI). Le pourcentage de patients sorti de l'hôpital avec un taux d'hémoglobine inférieur au seuil transfusionnel de 10 g/dl a été de 18,2%. Pour cette population le taux d'hémoglobine moyen a été de 9,34 g/dl et médian de 9,5 g/dl à la sortie de l'hôpital, le taux d'hémoglobine minimum observé a été de 7,9 g/dl. Les patients qui sont sortis de l'hôpital avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl ont été transfusés en CE homologues dans 27,5% des cas au cours de la période péri-opératoire, par ailleurs ces patients n'ont pas été différents de ceux qui sont sortis de l'hôpital avec un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl en terme d'âge, de taux d'hémoglobine préopératoire, d'altération de la fonction systolique du VG, du type de chirurgie et d'utilisation de catécholamines.

Dans notre série la transfusion de plasma frais congelé et de plaquettes a été tout à fait marginale puisque seulement 1,8% des patients ont été transfusé en plasma frais congelé et, 2% des patients ont été transfusés en plaquettes. Tous ces patients ont également été transfusés

en CE homologues, sauf l'un d'entre eux qui a reçu des plaquettes pour une thrombopénie préopératoire.

**Tableau VI :Taux d'hémoglobine des patients à la sortie de l'hôpital (g/dl).**

|                         | Moyen | Médian |
|-------------------------|-------|--------|
| Patients transfusés     | 11,2  | 11,0   |
| Patients non transfusés | 11,2  | 11,2   |

## **5.5 Critères de qualité globaux :**

### **5.5.1 Réintervention :**

Sur les 450 patients opérés, 27 ont été repris au bloc opératoire (6,2%) , 7 d'entre eux pour hémorragie (1,6%), 8 pour décompression péricardique (1,8%), 1 pour hémorragie et décompression péricardique (0,22%) et 9 pour « malfaçon chirurgicale » (2,0%). Enfin 2 patients ont été réopérés pour des interventions de chirurgie extra thoracique (0,45%).

### **5.5.2 Saignement postopératoire :**

Il n'est connu que pour les patients opérés à partir de 2001 soit 348 patients. Le volume du saignement à la sixième heure a été de 275 ml en moyenne et de 250 ml en médiane. Le volume du saignement à la 24<sup>ème</sup> heure a été de 527 ml en moyenne et de 430 ml en médiane.

### **5.5.3 Morbidité postopératoire :**

Sur les 450 patients qui ont été opérés, 208 soit 46,2% n'ont présenté aucune complication postopératoire. Les 242 autres patients ont présenté 392 complications. Les complications cardiovasculaires sont de quatre types essentiellement :

- L'état de choc cardiogénique a été constaté chez 25 patients (5,6%).
- L'infarctus du myocarde (IDM), diagnostiqué sur un faisceau d'arguments cliniques, hémodynamiques, électrocardiographiques, biochimiques et échocardiographiques concernait 5,6% des patients.
- L'AC/FA, complication cardiovasculaire la plus fréquente, a été rencontrée chez 22,2% des patients.
- Les troubles de conduction intracardiaques ont compliqué 40 interventions (8,9%), essentiellement des remplacements valvulaires aortiques mais également des pontages aortocoronariens.

Une insuffisance rénale aiguë définie par une augmentation de la créatininémie postopératoire de 50% au moins par rapport à sa valeur préopératoire a été retrouvée chez 31 patients (6,9%).

Des complications postopératoires neuropsychiques ont été observées chez 44 patients (9,8%). Parmi ces complications, on a dénombré 26 épisodes de désorientation temporo-spatial (5,8%), 18 accidents vasculaires cérébraux transitoires ou constitués (4%).

Sur le plan infectieux 26 patients (5,8%) ont présenté une bronchopneumopathie post opératoire, 24 une infection urinaire nosocomiale (5,3%), 7 une bactériémie (1,6%), 5 une infection de paroi (1,1%), 4 une médiastinite (0,9%) et 1 une endocardite (0,2%).

#### **5.5.4 Mortalité hospitalière :**

Sur 450 patients endormis pour une intervention de chirurgie cardiaque programmée entre le 1<sup>er</sup> décembre 1999 et le 31 décembre 2003 ont été enregistrés 10 décès (2,2%).

### **5.6 Critères prédictifs de transfusion :**

#### **5.6.1 Analyse univariée :**

La population est homogène en termes de données démographiques et d'évaluation cardiologiques préopératoire. Les chirurgies sont également homogènes.

L'analyse univariée a mis en évidence 22 facteurs corrélés à la transfusion.

Parmi les caractères anthropométriques on retrouve, l'âge, le genre, le poids et la taille des patients. Le IMC n'est pas significativement relié à la transfusion.

Concernant les facteurs de comorbidité, les variables en relation avec la transfusion sont :

- l'altération préopératoire de la fonction systolique du VG
- l'athérome carotidien
- l'hypertension artérielle pulmonaire
- l'insuffisance rénale préopératoire
- l'anémie préopératoire

En peropératoire, l'analyse univariée a mis en évidence comme facteurs associés à la transfusion :

- l'utilisation de CE dans le priming de la CEC



- la durée de la CEC
- la durée du clampage aortique
- l'hémoglobine minimum per CEC
- la température du patient per CEC

En postopératoire, il a été retrouvé comme variables corrélés à la transfusion :

- le délai d'extubation
- la prescription de catécholamines
- l'utilisation de NO
- la diurèse postopératoire
- le volume du saignement à la 6<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> heure

Les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital sont également ressorties de l'analyse univariée.

### 5.6.2 Analyse multivariée :

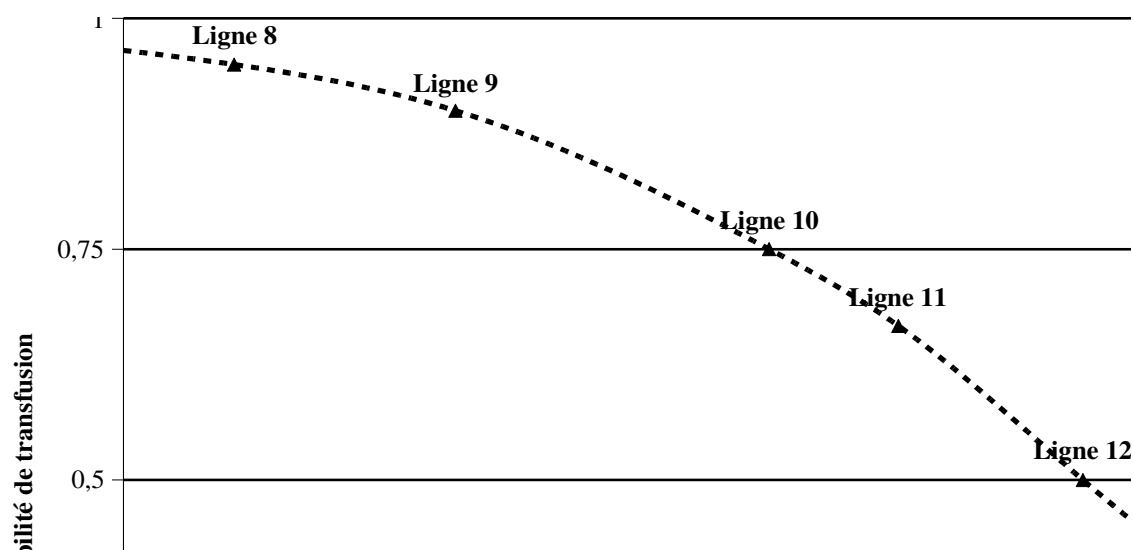
La régression logistique en analyse multivariée a permis d'isoler 5 critères indépendants prédictifs de transfusion qui sont présentés dans le tableau XI.

**Tableau XI : Facteurs indépendants prédictifs de transfusion (\*p<0,001-ψ=0,008).**

| Facteur étudié                         | Odds ratio [IC 95%]  |
|----------------------------------------|----------------------|
| Age                                    | 1,06 [1,03-1,09]*    |
| Hémoglobine préopératoire              | 0,55 [0,46-0,65]*    |
| Altération du VG                       | 1,87 [1,18-2,97]ψ    |
| Utilisation de catécholamines          | 6,46 [3,72-11,25]*   |
| Saignement à la 6 <sup>ème</sup> heure | 1,004 [1,002-1,005]* |

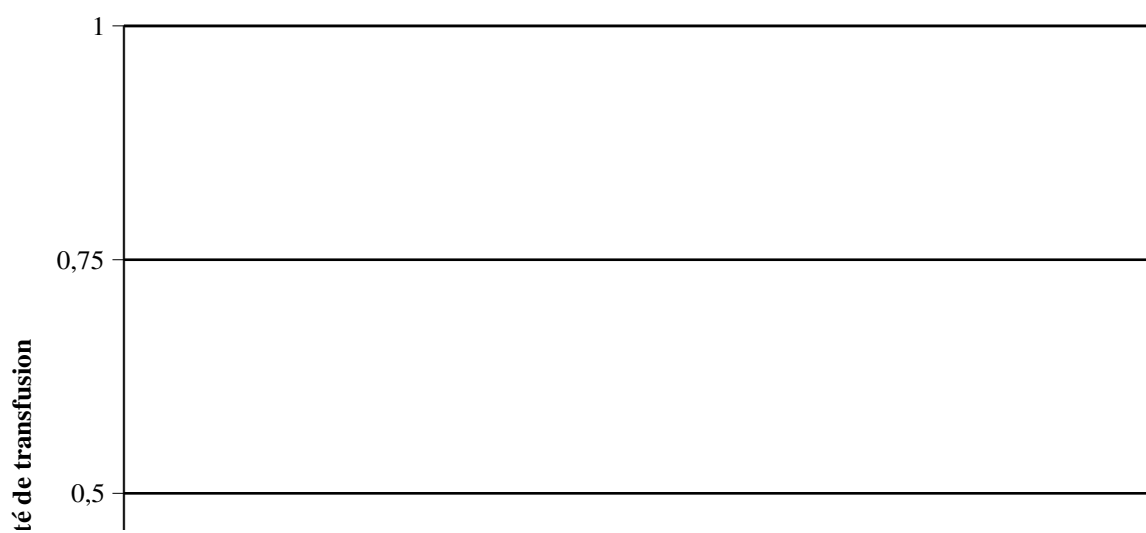
Le taux d'hémoglobine préopératoire, l'âge et l'altération préopératoire de la fonction systolique du VG sont des facteurs indépendants prédictifs de transfusion de CE homologues en période péri-opératoire. L'utilisation per et/ou postopératoire de catécholamines et le volume du saignement à la 6<sup>ème</sup> heure postopératoire sont des facteurs de risque indépendants de transfusion péri-opératoire. Il a été possible de réaliser une courbe de concordance entre l'hémoglobine préopératoire et la probabilité de transfusion de CE homologue per et/ou postopératoire (figure 2).

**Figure 2 : Probabilité de transfusion de CE en fonction du taux d'hémoglobine préopératoire.**



Une corrélation a également pu être établie entre l'âge du patient et la probabilité de transfusion péri-opératoire de CE homologue (figure 3).

**Figure 3 : Relation entre l'âge et la probabilité de transfusion.**



## **6 Discussion.**

### **6.1 Résultats :**

Les paramètres de l'étude ont été choisis pour leur pertinence et leur disponibilité, ils représentent les caractéristiques cliniques et biologiques de chaque patient.

Parmi les 35 paramètres étudiés en analyse univariée, 25 paramètres ont été significativement différents entre la population transfusée et non transfusée. L'âge avancé, le sexe féminin, le petit poids et la petite taille sont apparus comme des facteurs prédictifs de transfusion, de même qu'un taux d'hémoglobine préopératoire bas. Certains facteurs de comorbidité ont également été identifiés comme des facteurs prédictifs de transfusion péri opératoire tels que l'altération préopératoire de la fonction systolique du VG, l'hypertension artérielle pulmonaire, la présence d'un athérome carotidien, l'existence d'une insuffisance rénale. Le taux d'hémoglobine minimum per CEC, la température per CEC, le volume de liquide perfusé ainsi que la balance hydrique peropératoire ont été identifiés comme de facteurs statistiquement associés à la transfusion sanguine. Les durées de CEC et de clampage aortique ainsi que la durée d'intervention ont été significativement plus longues chez les patients transfusés que chez ceux qui ne l'ont pas été. Enfin certains paramètres de la période post opératoire, à savoir un volume de saignement abondant à la 6<sup>ème</sup> et à la 24<sup>ème</sup> heures, un délai d'extubation allongé, une diurèse post opératoire faible, l'utilisation de catécholamines et de NO, ont été corrélés au risque de transfusion péri-opératoire, de même qu'une durée de séjour prolongée aux soins intensifs et à l'hôpital.

L'analyse multivariée a retrouvé comme facteurs préopératoires indépendants prédictifs de transfusion, le taux d'hémoglobine pré opératoire, l'âge et l'altération de la fonction systolique du VG. Parmi les autres paramètres étudiés, l'analyse multivariée a identifié la prescription de catécholamines et le volume du saignement à la 6<sup>ème</sup> heure post opératoire

comme des facteurs indépendants associés à la transfusion de façon statistiquement significative.

## **6.2 Facteurs prédictifs :**

Les facteurs prédictifs de transfusion sanguine homologue retrouvés lors des précédentes études réalisées en chirurgie cardiaque sont un âge supérieur à 70 ans, le sexe féminin, une fraction d'éjection ventriculaire inférieure à 35%, un taux d'hémoglobine préopératoire inférieur à 11 g/dl, une insuffisance rénale, le diabète insulino-dépendant, une chirurgie en urgence ou redux, une intervention chirurgicale de longue durée. [6,7,9,10,87]

Bien qu'imparfait, le taux d'hémoglobine préopératoire est le seul reflet disponible en routine de la masse globulaire des patients. A ce titre il n'est pas surprenant qu'il apparaisse dans notre étude, de même que dans tous les travaux qui se sont intéressés à la transfusion en chirurgie cardiaque, comme un facteur indépendant essentiel prédictif de transfusion per ou postopératoire. Dans notre série la probabilité de transfusion est supérieure à 50% si le taux d'hémoglobine préopératoire est inférieur à 12,2 g/dl. Le fait qu'un âge avancé puisse constituer un facteur prédictif de transfusion ne nous surprend pas parce que ce facteur est retrouvé dans de nombreuses autres séries de la littérature, mais également parce que la régénération médullaire est d'autant moins efficace que l'âge est avancé [10,88]. La définition plutôt sévère que nous avons retenu pour l'altération de la fonction systolique du VG, à savoir une fraction d'éjection inférieure à 55%, n'empêche pas ce paramètre, comme dans d'autres études [7,10], d'être isolé par l'analyse statistique multivariée comme un facteur indépendant prédictifs de transfusion sanguine. L'analyse multivariée a isolé comme facteurs statistiques indépendants associés à la transfusion péri-opératoire, la prescription per et/ou postopératoire de catécholamines qui constitue probablement un excellent marqueur des difficultés chirurgicales peropératoires, et le volume du drainage thoraco-médiastinal à la 6<sup>ème</sup> heure postopératoire. Par contre le volume du drainage à la 24<sup>ème</sup> heure postopératoire n'est pas identifié comme statistiquement associé à la transfusion, ceci est probablement à mettre en rapport avec le fait que les saignements abondants qui donnent lieu à transfusion se

manifestent en règle précocement au cours de la période post opératoire. En moyenne comme en médiane, le saignement des 6 premières heures postopératoires est presque équivalent à celui des 18 heures qui suivent. L'hypothèse selon laquelle l'hématocrite du sang épanché dans le drainage médiastino-thoracique irait en diminuant à mesure que l'on s'éloigne du geste chirurgical serait à vérifier.

Parmi les autres paramètres étudiés, les durées de CEC et de clampage aortique ne sont pas identifiées au terme de l'analyse multivariée comme des facteurs prédictifs de transfusion alors que de nombreuses études montrent que l'allongement de la durée de CEC entraîne un saignement et un recours à la transfusion plus important [88-92]. La durée d'intervention n'est pas non plus un critère prédictif de transfusion. Il peut paraître à première vue surprenant que la durée de CEC n'influence pas la transfusion dans notre série, néanmoins il n'est pas possible d'éliminer l'hypothèse que dans une équipe chirurgicale le chirurgien le plus lent à opérer soit également le plus minutieux. Nous touchons ici du doigt une des limites de notre travail, le saignement peropératoire n'ayant pas été quantifié, il n'est pas possible d'évaluer avec précision la qualité de l'hémostase chirurgicale, et son impact sur l'activité transfusionnelle. De même nous sommes surpris de ne pas voir sortir le genre et/ou l'IMC comme facteurs indépendants prédictifs de transfusion sanguine. Ces facteurs sont en effet identifiés comme tels dans d'autres études, et susceptibles de refléter indirectement la masse globulaire [7,9,10].

### **6.3 Politique d'épargne sanguine :**

De nombreux facteurs perturbent l'hémostase au cours de la chirurgie cardiaque sous CEC. En l'absence de données formelles de la littérature nous avons privilégié les conclusions de la méta-analyse de Levi [77] et administré de l'aprotinine au cours de la CEC à la quasi-totalité de nos patients (97,1%), le choix du protocole faible (25,5% des patients) ou forte posologie (71,6% des patients) reposant en règle sur la corpulence et l'état de la fonction rénale des patients [4]. Pour mémoire les patients de notre série ont été inclus dans une procédure d'extubation précoce et notre soucis a été de rendre aussi peu probable que possible

l'éventualité d'une réintubation dans les 24 premières heures post opératoires. De plus la quasi-totalité des patients coronariens arrive à la chirurgie sous traitement antiagrégant plaquettaire par aspirine, soit 219 patients sur 450 dans notre série (48,6%) et relèvent à ce titre d'une prévention du saignement postopératoire par l'aprotinine.

Seulement 10 patients (2,4%) ont été inclus dans un protocole d'autotransfusion différée. La faible utilisation de cette technique d'épargne sanguine dans notre série repose sur un consensus d'équipe sans doute lié à la difficulté d'organiser les prélèvements pour des patients d'origines géographiques très dispersées, mais reposant surtout sur la conviction que les patients qui se voient proposer un tel protocole sont ceux qui sont les mieux pourvus en hémoglobine et donc ceux pour lesquels la probabilité de transfusion péri-opératoire est la plus faible. De plus les dons autologues sont exclusivement réservés au patient qui les a donnés, prescrits selon les mêmes règles que la transfusion homologue, ils sont détruits en cas de non-utilisation. Ceci abouti dans certains cas au gaspillage des produits sanguins autologues. A l'inverse les anesthésistes-réanimateurs sont régulièrement contraints de retransfuser systématiquement dès le bloc opératoire les CE d'autotransfusions à des patients qui arrivent anémiques à la chirurgie. Dans les deux cas de figure on aboutit à une franche dégradation du rapport coût / bénéfice de la procédure. Enfin la retransfusion de produits d'auto transfusion n'est pas exempte de risque. L'autotransfusion ne met en effet pas à l'abris du risque bactérien [93], ni du risque d'erreur d'étiquetage ou d'attribution. Enfin elle n'apporte pas une garantie de non-exposition aux produits sanguins homologues [94]. L'administration d'EPO et de fer associé à un protocole d'ATD représente la façon la plus efficace de mettre effectivement des CE autologues en réserve en prévision d'une intervention potentiellement hémorragique [95]. Il s'agit précisément du libellé de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'EPO en France. Néanmoins cette AMM comporte une mise en garde vis à vis des potentiels accidents thromboemboliques liés à l'administration de ce produit qui restreint considérablement son utilisation dans le contexte de la chirurgie cardiaque, bien qu'il ait été montré que l'EPO permet de diminuer l'exposition à la transfusion homologue chez des opérés cardiaques [96]. Il persiste lors d'un programme d'autotransfusion différée plusieurs risques inhérents à la

pratique de toute transfusion. Le risque d'accident par incompatibilité, excède le risque de transmission virale ou bactérienne [93].

## **6.4 Politique transfusionnelle :**

### **6.4.1 Seuils transfusionnels :**

Les seuils transfusionnels qui sont retenus par notre équipe sont également sont qui sont couramment retrouvés dans la littérature et proposés par les recommandations de bonnes pratiques professionnelles [97-100]. Le respect de la limite des 7 g/dl d'hémoglobine en CEC est strict dans notre équipe, par contre l'application de celle des 10 g/dl en période postopératoire est d'autant plus souple que l'on s'éloigne de l'intervention et alors fonction de la tolérance clinique de l'anémie.

### **6.4.2 Tolérance de l'anémie :**

La tolérance de l'anémie chez les patients opérés de chirurgie cardiaque a été évaluée et un seuil per et postopératoire de 8 g/dl ne semble modifier pas la morbidité et la mortalité [97]. Ce seuil est évolutif selon les situations, ainsi en cas d'angor instable ou d'insuffisance ventriculaire gauche, il est recommandé de ne pas descendre en dessous de 10 g/dl d'hémoglobine [98]. En chirurgie valvulaire et coronaire, les taux d'hémoglobine les plus bas sont associés à une fréquence plus élevée de complications abdominales et rénales et à une durée plus longue d'hospitalisation. Ils ne constituent néanmoins pas des facteurs prédictifs de l'infarctus du myocarde, des complications pulmonaires ou de la mortalité [101]. Le fait que les patients de notre série soient sortis de l'hôpital avec des taux d'hémoglobine identiques de l'ordre de 11 g/dl qu'ils aient été ou non transfusé est un argument en faveur d'une politique transfusionnelle raisonnable et cohérente. Les 80 patients (18,2%) qui ont quitté l'hôpital avec une hémoglobinémie inférieure au seuil de 10 g/dl. constituent une population identique à celle des patients qui sont sortis avec un taux d'hémoglobine supérieur au seuil transfusionnel. Pour cette population le critère de décision à été la bonne tolérance clinique de l'anémie.



Néanmoins nous pointons là une autre limite de notre travail puisque nous n'avons pas pu suivre l'activité transfusionnelle après que les patients aient quitté l'hôpital.

#### **6.4.3 Fonctionnalité des érythrocytes conservés :**

Les globules rouges conservés peuvent être présenter à un défaut de délivrance de l'oxygène aux tissus, notamment lorsque leur stockage dépasse 28 jours, correspondant à une déviation vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine en rapport avec des modifications du milieu intérieur de ces hématies (déficit en 2-3 DPG et ATP, acidose intraglobulaire), ainsi qu'à une diminution de leur déformabilité [102,103]. La conservation prolongée des CE constitue également un facteur de risque d'infection pulmonaire nosocomiale [104]. En règle générale, compte tenu du niveau de son stock l'EFS de Nantes délivre des concentrés érythrocytaires dont la durée de conservation ne dépasse pas 21 jours. Néanmoins une étude in vivo sur des patients anémiques en USI n'a pas retrouvé de corrélation entre la durée de stockage des concentrés globulaires transfusés et l'index d'oxygénation tissulaire gastrique et global. L'évaluation a porté sur des critères biologiques et physiologiques (pH de la muqueuse gastrique, pH artériel, lactatémie, différentiel entre CO<sub>2</sub> artériel et gastrique) [105].

#### **6.4.4 Risques de la transfusion :**

La sécurité virale des produits sanguins labiles s'est largement améliorée depuis la mise en place en 2001 du diagnostic génomique viral obligatoire pour le VIH et le VHC. Le risque viral résiduel peut être estimé actuellement à 1 pour 2 500 000 pour le VIH, 1 pour 450 000 pour le VHB et 1 pour 5 000 000 pour le VHC [106]. Les principaux risques attachés à la transfusion de produits sanguins labiles restent les accidents d'incompatibilité (1/40 000) et les accidents bactériens (1/125 000) [100]. Par ailleurs, dix sept études rétrospectives retrouvent la transfusion comme un bon prédicteur d'infection postopératoire [107]. Le développement d'infection postopératoire sévère est associé de manière dose-dépendante à l'administration de produits dérivés du sang, surtout les concentrés érythrocytaires [108]. Ces infections sont

essentiellement des infections pulmonaires nosocomiales [109]. La transfusion sanguine aboutirait à une immunomodulation qui pourrait participer à cette susceptibilité aux infections [110,111]. Ceci ne doit pas nous faire perdre de vue que l'enquête « mortalité » Sfar-Inserm retrouve chez une centaine de patients, l'anémie comme une des causes de décès imputable ou partiellement imputable à l'anesthésie [112], et qu'actuellement il y a plus de patients qui décèdent en France parce qu'ils n'ont pas été transfusés ou qu'ils l'ont été trop tard que parce qu'ils ont été transfusés.

#### **6.4.5 Coût de la transfusion :**

Pour donner une idée de l'ampleur de budgets mobilisés autour de la transfusion en rapport avec l'activité de chirurgie cardiaque, nous nous contenterons de citer deux chiffres :

- En 2003 le centre hospitalo-universitaire de Nantes a réglé à l'établissement français du sang pour la transfusion liée à la chirurgie cardiaque une facture de 606 134,40 euros.
- Durant cette même année la prescription d'aprotinine au bloc opératoire de chirurgie cardiaque a induit pour la pharmacie hospitalière une dépense de 167 173,60 euros, représentant 49% de la dépense de pharmacie en médicaments de ce bloc opératoire.

#### **6.5 Proposition pour améliorer la prise en charge.**

Au terme de cette étude nous pouvons considérer que nous avons une idée assez précise concernant deux des trois éléments qui vont influencer les décisions transfusionnelles pour les patients de chirurgie cardiaque programmée :

- Le capital globulaire préopératoire est un facteur déterminant du pronostique transfusionnel de nos patients. Nous avons retenu comme valeurs seuil de l'anémie un taux d'hémoglobine de 13 g/dl chez l'homme et

de 12 g/dl chez la femme et constaté que 30,8% des femmes et 18% des hommes de notre série arrivent anémiques à la chirurgie soit 21% des patients, tous vus en consultation préanesthésique environ 45 avant la date opératoire.

- Les pertes sanguines peropératoires ne sont pas connues avec précision dans notre centre.
- Les pertes sanguines postopératoires sont-elles bien connues et semblent en moyenne raisonnables si l'on se réfère aux données de la littérature [87,113,114], avec toutefois quelques accidents regrettables.

Dans ces conditions, on peut considérer que 25% de patients transfusés en chirurgie cardiaque programmée sous CEC constitue un objectif raisonnable, sous réserve d'une amélioration de la prise en charge préopératoire et peropératoire de nos patients. En préopératoire la recherche d'une anémie doit être systématique lors de la consultation préanesthésique, et son diagnostic suivi d'un bilan étiologique de façon à la traiter chaque fois que possible. Karski et col. en retenant le seuil d'anémie de 12g/dl pour les hommes et les femmes ont retrouvé 10% de patients anémiques en préopératoire de chirurgie cardiaque programmée, la cause de l'anémie a été chez 29, 3% des patients une carence martiale et chez 10,7% d'entre eux une insuffisance rénale chronique. Les auteurs précisent par ailleurs que dans 37,3% des cas ces anémies ont été acquises à l'hôpital [115]. Notre étude ne nous permet malheureusement pas d'apporter des éclaircissements sur les étiologies des anémies que nous avons observées chez nos patients. En peropératoire nous n'insisterons jamais assez sur le caractère essentiel d'une hémostase chirurgicale de qualité. Il semble par ailleurs important d'éviter de réinjecter directement le sang épanché dans le péricarde et les plèvres et de loin préférable de le retraiter avant réinfusion, l'adoption de cette technique aurait par ailleurs l'avantage de régler au moins partiellement le problème de la spoliation sanguine peropératoire. Enfin, la réduction du saignement postopératoire pourrait passer par l'adoption du thromboélastographe automatique pour monitorer l'hémostase per et postopératoire en lieu et place de l'ACT [116].

## **7 conclusion :**

Le but de cette étude a été de rechercher les facteurs prédictifs de transfusion péri-opératoire de concentrés érythrocytaires homologues en chirurgie cardiaque programmée sous circulation extracorporelle. Cette étude observationnelle constitue une des premières études françaises sur le sujet. Le suivi des patients tout au long de leur prise en charge au centre hospitalier universitaire a permis d'identifier 3 facteurs indépendants prédictifs de la transfusion : un taux d'hémoglobine préopératoire bas, un âge avancé, une altération préopératoire de la fonction systolique du VG, et de 2 facteurs indépendants associés à transfusion : la prescription postopératoire de catécholamines et un volume de saignement important à la sixième heure postopératoire. Cette étude nous a également révélé qu'un nombre non négligeable de patients arrivent anémiques au bloc opératoire. La transfusion en chirurgie cardiaque est la résultante de nombreux facteurs pré et peropératoires, souvent intriqués les uns avec les autres et dont la correction relève aussi bien de la chirurgie que de l'anesthésie réanimation. A ce titre et sous réserve d'une analyse fine de l'activité transfusionnelle, on peut considérer que la transfusion en chirurgie cardiaque est un bon marqueur de la qualité de la prise en charge globale des patients.

## 8 Références bibliographiques

- [1].Stover EP, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 327-33.
- [2].Goodnough LT, Johnston MF, Toy PT.The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery.Transfusion Medicine Academic Award Group. *JAMA* 1991 ; 265 : 86-90
- [3].Belisle S, Hardy JF. Hemorrhage and use of blood products after adult cardiac operations : myths and realities. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 62 : 1908-1917.
- [4].Taggart DP, Djapardy V, Naik M, Davies A. A randomized trial of aprotinin (Trasylol) on blood loss, blood product requirement, and myocardial injury in total arterial grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 126 : 1087-94.
- [5].McGill N, O'Shaughnessy D, Pickering R, Herbertson M, Gill R. Mechanical methods of reducing blood transfusion in cardiac surgery: randomised controlled trial. *BMJ* 2002 ; 324 : 1299.
- [6].Ouattara A, Niculescu M, Boccara G, Landi M, Vaissier E, Leger P, et al. Identification of risk factors for allogenic transfusion in cardiac surgery from an observational study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003 ; 22 : 278-83.
- [7].Litmathe J, Boeken U, Feindt P, Gams E. Predictors of homologous blood transfusion for patients undergoing open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 51 : 17-21.

- [8].Parr KG, Patel MA, Dekker R, Levin R, Glynn R, Avorn J, Morse SE. Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003 ; 17 : 176-181;
- [9].Renton MC, McClelland DB, Sinclair CJ. Use of blood products in cardiac surgery. *Perfusion* 1997 ; 12 : 157-62.
- [10].Magovern GJ Sr, Magovern GJ Jr. A model for predicting transfusion after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 61 : 27-32.
- [11].Liu B, Belloul A, Larsson S, Roberts D. Factors influencing haemostasis and blood transfusion in cardiac surgery. *Perfusion* 1996 ; 11 : 131-43.
- [12].Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, Yazigi AG, Haddad FA, Hayek GM, et al. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004 ; 18 : 59-63.
- [13].Mercuriali F, Adamson JW. Recombinant human erythropoietin enhances blood donation for autologous use and reduces exposure to homologous blood during elective surgery. *Semin Hematol* 1993 ; 30 : 17-21.
- [14].Faris PM, Spence RK, Larholt KM, Sampson AR, Frei D. The predictive power of baseline hemoglobin for transfusion risk in surgery patients. *Orthopedics*. 1999 Jan ; 22 : s135-40.
- [15].Price TH, Goodnough LT, Vogler WR, Sacher RA, Hellman RM, Johnston MF, et al. The effect of recombinant human erythropoietin on the efficacy of

autologous blood donation in patients with low hematocrits: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Transfusion* 1996 ; 36 : 29-36.

- [16].Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med* 1998 ; 8 : 309-17.
- [17].Coyle D, Lee KM, Fergusson DA, Laupacis A. Cost effectiveness of epoetin alpha to augment preoperative autologous blood donation in elective cardiac surgery. *Pharmacoeconomics* 2000 Aug ; 18 (2) : 161-71.
- [18].Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 933-8.
- [19].Schonberger JP, Bredee JJ, Tijan D, Everts PA, Wildevuur CR. Intraoperative predonation contributes to blood saving. *Ann Thorac Surg* 1983 ; 56 : 893-8.
- [20].Flom-Halvorsen HI, Ovrum E, Oystese R, Brosstad F. Quality of intraoperative autologous blood withdrawal used for retransfusion after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 76 : 744-8.
- [21].Bricard H, Zerr C, Levesque C, Thomassin C. Transfusion autologue. Techniques – Editions Techniques. *Encycl Méd Chir Paris* 1992 ; 79 : 357-63.
- [22].Mortelmans Y, Vermaut G, Van Aken H, Goossens W, Boogaerts M. Quality of washed salvaged red blood cells during total hip replacement: a comparison between the use of heparin and citrate as anticoagulants. *Anesth Analg* 1994 ; 79 : 357-63.
- [23].Huet C, Salmi LR, Fergusson D, Koopman-van Gemert AW, Rubens F, Laupacis A. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery.

International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators.  
Anesth Analg 1999 ; 89 : 861-9.

- [24].McMillan D, Dando H, Potger K, Southwell J, O'Shaughnessy K. Intraoperative autologous blood management. Transfus Apheresis Sci 2002 ; 27 : 73-81.
- [25].Dalrymple-Hay MJ, Dawkins S, Pack L, Deakin CD, Sheppard S, Ohri SK, et al. Autotransfusion decreases blood usage following cardiac surgery – a prospective randomized trial. Cardiovasc Surg 2001 ; 9 : 184-7.
- [26].Dalrymple-Hay MJ, Pack L, Deakin CD, Sheppard S, Ohri SK, Haw MP, et al. Autotransfusion of washed shed mediastinal fluid decreases the requirement for autologous blood transfusion following cardiac surgery: a prospective randomised trial. Eur J Cardiothorac Surg 1999 ; 15 : 830-4.
- [27].Murphy GJ, Allen SM, Unsworth-White J, Lewis CT, Dalrymple-Hay MJ. Safety and efficacy of perioperative cell salvage and autotransfusion after coronary artery bypass grafting: a randomized trial. Ann Thorac Surg 2004 ; 77 : 1553-9.
- [28].Jovic MD, Calija BM, Radomir BJ, Peric MS, Krivokapic BN, Jagodic SP, et al. The use of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing cardiac surgery . Cardiovasc Surg 2003 ; 11 : 201-5.
- [29].Casati V, Speziali G, D'Alessandro C, Cianchi C, Antonietta Grasso M, Spagnolo S, et al. Intraoperative low-volume acute normovolemic hemodilution in adult open-heart surgery. Anesthesiology 2002 ; 97 : 367-73.
- [30].Hohn L, Schweizer A, Licker M, Morel DR. Absence of beneficial effect of acute normovolemic hemodilution combined with aprotinin on allogeneic



blood transfusion requirements in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002 ; 96 : 276-82.

- [31].Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. The International Study of Perioperative Transfusion. *Anesth Analg* 1998 ; 86 : 9-15.
- [32].Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Re-exploration for bleeding is a risk factor for adverse outcome after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 111 : 1037-1046.
- [33].Unsworth-Wite MJ, Herriot A, Valencia O Poloniecki J, Smith EF, Murday AJ, et al. Treasure T. Resternotomy for bleeding after cardiac operation : a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surgery* 1995 ; 59 : 664-667.
- [34].Janssens M, Hartstein G, David JL. Reduction in requirements for allogenic blood products: pharmacologic methods. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 62 : 1944-50.
- [35].Sellman M, Intoni MA, Ivert T. Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 ; 11 : 521-527.
- [36].Harker L.. Bleeding after cardiopulmonary bypass. *New Engl. J. Med* 1986 ; 314, 22 : 1446-1447.
- [37].Karski JM, Teasdale SJ, Norman P, Carroll J, VanKessel K, Wong P, et al. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid. Double-blind, randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 ; 110 : 835-42.

- [38].Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 72 : S1821-31.
- [39].Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass : a review. *Intensive Care Med* 2004 Jul 24.
- [40].Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III independent factors. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 385-391;
- [41].Liaw PC, Becker DL, Stafford AL, Fredenburg JC, Weitz JI. Molecular basis for the susceptibility of fibrin-bound thrombin to inactivation by heparin cofactor II in the presence of dermatan sulfate but not by heparin. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 20958-20964;
- [42].Brister SF, Ofosu FA, Heigenhauser GJ, Gianese F, Buchanan MR. Is heparin the ideal anticoagulant for cardiopulmonary bypass ? Dermatan sulfate may be an alternate choice. *Thromb Haemost* 1994 ; 71 : 1-6.
- [43].Tanaka K, Takao M, Yada I, Yuasa H, Kusagawa M, Deguchi K. Alteration in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1989 ; 3 : 181-189.
- [44].Teufelsbauer H, Proidl S, Havel M, Vukovich T. Early activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass : evidence for thrombin mediated hyperfibrinolysis. *Thromb Haemost* 1992 ; 68 : 250-252.
- [45]. Haan J de, Boonstra PW, Monnick SH, Ebels T, Van Oeveren W. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 59 : 901-907.

- [46].Valens G, Erikson E, Risberg B, Vaage J. Fibrinolysis during cardiac surgery. Release of tissue plasminogene activator in arterial and coronary sinus blood. Eur J Cardiothorac Surg 1994 ; 8 : 324-330.
- [47].Gram J, Janetsko T, Jespersen J, Bruhn HD. Enhance effective fibrinolysis following the neutralization of heparin in open heart surgery increases the risque of post surgical bleeding. Thromb Haemost 1990 ; 63 : 241-245.
- [48].Kuepper F, Dangas G, Mueller-Chorus A, Kulka PM, Zenz M, Wiebalck A. Fibrinolytic activity and bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and low dose-aprotinin therapy. Blood Coagul Fibrinolysis 2003 ; 14 : 147-153.
- [49].Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, Loscalzo J, Ellis PA, Macgregor H, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. Blood 1993 ; 82 : 107-117.
- [50].Greilich PE, Brouse CF, Beckman J, Jessen ME, Martin EJ, Carr ME. Reductions in platelet contractile force correlate with duration of cardiopulmonary bypass and blood loss in patients undergoing cardiac surgery. Thromb Res 2002 ; 105 : 523-529.
- [51].Paparella D, Yau TM, Young E. Cardipulmonary bypass induced inflammation : physiopathology and treatement. An update. Eur J Cardiothorac Surg 2002 ; 21 : 232-244.
- [52].Valeri CR, Khabbaz K, Khuri SF, Marquardt C, Ragno G, Feingold H, et al. Effect of skin temperature on platelet funtion in patients undergoing extracorporeal bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1992 ; 104 : 108-116.

- [53].Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Bil S, Drapper F, Hempelmann G. Platelet function in cardiac surgery : influence of temperature and aprotinin. *Ann Thorac Surg* 1993 ; 55 : 652-658.
- [54].Boldt J, Knothe C, Welters I, Drapper F, Hempelmann G. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass : do changes in coagulation differ ? *Ann Thorac Surg* 1996 ; 62 : 130-135.
- [55].Birdi I, Regragui I, Izzat MB, Brian AJ, Angelini GD. Influence of normothermic systemic perfusion during coronary artery bypass operations : a randomized prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ; 114 : 475-481.
- [56].Marzer CD, Hornstein A, Freedman J. Platelet activation in warm and cold heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 59 : 1481-1486.
- [57].Warm heart investigators. Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994 ; 343 : 559-563.
- [58].Xiao Z, Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparison with a low-molecular-weight heparin and a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998 ; 97 : 251-256.
- [59].Nemerson Y. Tissue factor and haemostasis. *Blood* 1998 ; 71 : 1-8.
- [60].Christmas JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B : a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and a new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 1131-1138.
- [61].Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins : new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996 ; 14 : 649-683.
- [62].Morgan EF, Pohlman TH, Vocelka C, Farr A, Lindley G, Chandler W, Griscavage-Ennis JM, et al. Nuclear factor kappa B mediated a procoagulant

response in monocytes during extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 2003 ; 125 : 165-171.

- [63].Cohen JA. Activated coagulation time methode for controle of heparin therapy during extracorporeal circulation. Anesthesiology 1984 ; 60 : 121-124.
- [64].Despotis GJ, Summerfeld AL, Joist JH, Goodnough LT, Santoro SA, Spitznagel E, et al. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1994 ; 108 : 1076-1082.
- [65].Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW, Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1995 ; 110 : 36-45.
- [66].Butterworth J, Lin YA, Prielipp RC, Bennett J, Hammon JW, James RL. Rapid disappearance of protamine in adults undergoing cardiac operation with cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2002 ; 74 : 1589-1595.
- [67].Ammar T, Fisher CF. The effect of heparinase 1 and protamine on platelet reactivity. Anesthesiology 1997 ; 86 : 1382-1386.
- [68].Lindblad B, Wakefield TW, Whitehouse WM Jr, Stanley JC. The effect of protamine sulfate on platelet function. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1988 ; 22 : 55-59.
- [69].Barstsd RM, Stephens RW, Hamers MJ, Sakariassen KS; Protamine sulfate inhibits platelet membrane glycoprotein 1b-Von Willebrand factor activity. Thromb Haemost 2002 ; 83 : 334-337.

- [70].Gori AM, Pepe G, Attanasio M, Falciani M, Abbate R, Prisco D, et al. Tissue factor reduction and tissue factor pathway inhibitor release after héparine administration. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 589-593.
- [71].Adams MJ, Cardigan RA, Marchant WA, Grocott MP, Mythen MG, Mutch M, et al. Tissue factor pathway inhibitor antigen and activity in 96 patients receiving heparin for cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002 ; 16 : 59-63.
- [72].Kojima T, Gandos S, Kemmotsu O, Mashio H, Goda Y, Kawahigashi H, et al. Another point of view on the mecanism of thrombin generation during cardiopulmonary bypass : role of tissue factor pathway inhibitor. *J Cariothorac Vasc Anesth* 2001 ; 15 : 60-64.
- [73].Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet* 1987 ; 2 : 1289-91.
- [74].Davis R, Whittington R. Aprotinine. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in reducing blood loss associated with cardiac surgery. *Drugs* 1995 ; 49 : 954-983.
- [75].Casati V, Guzzon D, Oppizzi M, Bellotti F, Franco A, Gerli C, et al. Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 ; 120 : 520-7.
- [76].Wachtfogel YT, Hack CE, Nuijens JH, Kettner C, Reilly TM, Knabb RM, et al. Selective kallikrein inhibitors alter human neutrophil elastase release during extracorporeal circulation. *Am J Physiol* 1995 ; 268 : H1352-1357.

- [77].Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briet E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999 ; 354 : 1940-7.
- [78].Bidstrup BP, Harrison J, Royston D, Taylor KM, Treasure T. Aprotinin therapy in cardiac operations : a report on use in 41 cardiac centers in the United Kingdom. *Ann Thorac Surg* 1993 ; 55 : 971-976.
- [79].Murkin JM, Con : Tranexamic acid is not better than aprotinin in decreasing bleeding after cardiac surgery.*J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994 ; 8 : 474-476.
- [80].Ray MJ, Marsh NA, Just SJ, Perin EJ, O'Brien MF, Hawson GA. Preoperative platelet dysfunction increases the benefit of aprotinin in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 63 : 57-63.
- [81].Alderman EL, Levy JH, Rich JB, Nili M, Vidne B, Schaff H, et al Analyses of coronary graft patency after aprotinin use : results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 116 : 716-730.
- [82].De Smet AA, Joen MC, Van Oeveren W, Roozendaal KJ, Harder MP, Eijssman L, et al. Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin [see comments]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990 ; 100 : 520-527.
- [83].Wang JS, Lin CY, Hung WT, Karp RB. Monitoring of heparin-induced anticoagulation with kaolin-activated clotting time in cardiac surgical patients treated with aprotinin. *Anesthesiology* 1992 ; 77 : 1080-1084.
- [84].Ovrum E, Am Holen E, Abdelnoor M, Oystese R, Ringdal ML. Tranexamic acid (Cyklokapron) is not necessary to reduce blood loss after coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 105 : 78-83.

- [85].Karski JM, Dowd NP, Joiner R, Carroll J, Peniston C, Bailey K, et al. The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia (32 degrees C). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998 ; 12 : 642.
- [86].Pleym H, Stenseth R, Wahba A, Bjella L, Tromsdal A, Karevold A, et al. Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery. *Anesth Analg* 2004 ; 98 : 578-84.
- [87].Moskowitz DM, Klein JJ, Shander A, Cousineau KM, Goldweit RS, Bodian C, et al. Predictors of transfusion requirements for cardiac surgical procedures at a blood conservation center. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 77 : 626-34.
- [88].Karkouti K, Cohen MM, McCluskey SA, Sher GD. A multivariable model for predicting the need for blood transfusion in patients undergoing first-time elective coronary bypass graft surgery. *Transfusion* 2001 ; 41 : 1193-203.
- [89].Weiland AP, Walker WE. Physiologic principles and clinical sequelae of cardiopulmonary bypass. *Heart Lung* 1986 ; 15 : 34-9.
- [90].Khuri SF, Wolfe JA, Josa M, Axford TC, Szymanski I, Assousa S, et al. Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 ; 104 : 94-107.
- [91].Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW Jr, Spitznagel E, Lappas DG, et al. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 13-21.



- [92].Engstrom KG, Appelblad M, Brorsson B. Mechanisms behind operating room blood transfusions in coronary artery bypass graft surgery patients with insignificant bleeding. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002 ; 16 : 539-44.
- [93].Mezrow CK, Bergstein I, Tartter PI. Postoperative infections following autologous and homologous blood transfusions. Transfusion 1992 ; 32 : 27-30.
- [94].Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D. Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. Arch Intern Med 1998 ; 158 : 610-6.
- [95].Hayashi J, Kumon K, Takanashi S, Kawashima Y, Eguchi S, Takaku F, et al. Subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin before cardiac surgery: a double-blind, multicenter trial in Japan. Transfusion 1994 ; 34 : 142-6.
- [96].Karkouti K, McCluskey S. Pro : Preoperative autologous blood donation has a role in cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2003 ; 17 : 121-5
- [97].Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures : effect on patient outcome. Transfusion 1999 ; 39 : 1070-7.
- [98].Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, et al. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? Crit Care Med 2001 ; 29 : 227-34.
- [99].Consensus Conference (National Institutes of Health). Perioperative red blood cell transfusion. JAMA 1988 ; 260 : 2700-3.

- [100].XXIIIème conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence.  
Transfusion érythrocytaires en réanimation (nouveau-né exclu). SRLF 2003.
- [101].Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Belisle S, Cartier R, Carrier M.  
Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. Br J Anaesth 1998 ; 81 Suppl 1 : 38-45.
- [102].Fowler RA, Berenson M. Blood conservation in the intensive care unit. Crit Care Med 2003 ; 31 : S715-20.
- [103].Berezina TL, Zaets SB, Morgan C, Spillert CR, Kamiyama M, Spolarics Z, et al. Influence of storage on red blood cell rheological properties. J Surg Res 2002 ; 102 : 6-12.
- [104].Leal-Noval SR, Jara-Lopez I, Garcia-Garmendia JL, Marin-Niebla A, Herruzo-Aviles A, Camacho-Larana P, et al. Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. Anesthesiology 2003 ; 98 : 815-22.
- [105].Walsh TS, McArdle F, McLellan SA, Maciver C, Maginnis M, Prescott RJ, et al. Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? Crit Care Med 2004 ; 32 : 364-71.
- [106].Pillonel J, Laperche S. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2002 and impact of viral genome screening (Nucleic Acid Testing) Transfus Clin Biol 2004 ; 11 : 81-6.

- [107].Gu YJ, de Vries AJ, Boonstra PW, van Oeveren W. Leukocyte depletion results in improved lung function and reduced inflammatory response after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 112 : 494-500.
- [108].Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Garcia-Curiel A, Herruzo-Aviles A, Camacho-Larana P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001 ; 119 : 1461-8.
- [109].Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, Camacho-Larana P, Rincon-Ferrari MD, Ordonez-Fernandez A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 935-40.
- [110].Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox JJ. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 187-204.
- [111].Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999 ; 116 : 1233-9.
- [112].Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Jouglu E. Premières leçons de l'enquête « mortalité » Sfar-Inserm. Conférences d'actualisation 2003 : 203-18.
- [113].Collier B, Kolff J, Devineni R, Gonzalez LS 3rd. Prophylactic positive end-expiratory pressure and reduction of postoperative blood loss in open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 74 : 1191-4.
- [114].Tempe DK, Banerjee A, Virmani S, Mehta N, Panwar S, Tomar AS, Ghambeer DK, Nigam M. Comparison of the effects of a cell saver and low-

dose aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing valve surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2001 ; 15 : 326-30.

[115].Karski JM, Mathieu M, Cheng D, Carroll J, Scott GJ. Etiology of preoperative anemia in patients undergoing scheduled cardiac surgery. Can J Anaesth 1999 ; 46 : 979-82.

[116].Forestier F, Belisle S, Contant C, Harel F, Janvier G, Hardy JF. Reproducibility and interchangeability of the Thromboelastograph, Sonoclot and Hemochron activated coagulation time in cardiac surgery Can J Anaesth 2001 ; 48 : 902-10.

Vu, le président du jury.

Vu, le directeur de thèse.

Vu, le Doyen de la faculté.

## Table des matières

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2 Considérations générales sur les problèmes de la transfusion en chirurgie cardiaque sous CEC..... | 8  |
| 2.1 Masse globulaire préopératoire.....                                                             | 8  |
| 2.2 Récupération du sang épanché.....                                                               | 9  |
| 2.3 Modifications physiopathologiques de l'hémostase.....                                           | 11 |
| 2.4 Prévention médicamenteuse du saignement.....                                                    | 14 |
| 3 But de l'étude.....                                                                               | 17 |
| 4 Patients et méthodes.....                                                                         | 18 |
| 4.1 Patients.....                                                                                   | 18 |
| 4.1.1 Critères d'inclusion.....                                                                     | 18 |
| 4.1.2 Critères d'exclusion.....                                                                     | 18 |
| 4.2 Méthodologie : .....                                                                            | 19 |
| 4.2.1 Préparation : .....                                                                           | 19 |
| 4.2.2 Induction et entretien de l'anesthésie : .....                                                | 19 |
| 4.2.3 Circulation extracorporelle et cardioplégie : .....                                           | 20 |
| 4.2.4 Epargnes des produits sanguins : .....                                                        | 21 |
| 4.2.4.1 Hémostase chirurgicale : .....                                                              | 21 |
| 4.2.4.2 Protocole antifibrinolytique : .....                                                        | 21 |
| 4.2.4.3 L'autotransfusion différée : .....                                                          | 21 |
| 4.2.4.4 Seuils transfusionnels : .....                                                              | 21 |
| 4.3 Principes de l'étude.....                                                                       | 22 |
| 4.3.1 Paramètres étudiés.....                                                                       | 22 |

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| 4.3.1.1 Facteurs préopératoires :                           | 22 |
| 4.3.1.2 Principales caractéristiques du geste chirurgical : | 23 |
| 4.3.1.3 Facteurs peropératoire :                            | 23 |
| 4.3.1.4 Facteurs postopératoires :                          | 24 |
| 4.3.2 Méthodes statistiques :                               | 24 |
| 5 Résultats                                                 | 25 |
| 5.1 Données démographiques :                                | 25 |
| 5.2 Evaluation clinique préopératoire des patients :        | 25 |
| 0.0.15.2.1 Atteintes du système cardiovasculaire :          | 25 |
| 5.2.2 Facteurs de comorbidité :                             | 26 |
| 5.3 Données chirurgicales :                                 | 27 |
| 5.4 Données sur la transfusion :                            | 29 |
| 5.5 Critères de qualité globaux :                           | 30 |
| 5.5.1 Réintervention :                                      | 30 |
| 5.5.2 Saignement postopératoire :                           | 30 |
| 5.5.3 Morbidité postopératoire :                            | 31 |
| 5.5.4 Mortalité hospitalière :                              | 32 |
| 5.6 Critères prédictifs de transfusion :                    | 32 |
| 5.6.1 Analyse univariée :                                   | 32 |
| 5.6.2 Analyse multivariée :                                 | 33 |
| 6 Discussion                                                | 36 |
| 6.1 Résultats :                                             | 36 |
| 6.2 Facteurs prédictifs :                                   | 37 |
| 6.3 Politique d'épargne sanguine :                          | 38 |
| 6.4 Politique transfusionnelle :                            | 40 |
| 6.4.1 Seuils transfusionnels :                              | 40 |
| 6.4.2 Tolérance de l'anémie :                               | 40 |
| 6.4.3 Fonctionnalité des érythrocytes conservés :           | 41 |
| 6.4.4 Risques de la transfusion :                           | 41 |

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| 6.4.5 Coût de la transfusion : .....                   | 42 |
| 6.5 Proposition pour améliorer la prise en charge..... | 42 |
| 8 Références bibliographiques.....                     | 45 |