



HAL
open science

Impact des antiagrégants plaquettaires sur la durée de séjour des patients opérés d'une résection trans-urétale de tumeur de vessie

Romain Prader

► **To cite this version:**

Romain Prader. Impact des antiagrégants plaquettaires sur la durée de séjour des patients opérés d'une résection trans-urétale de tumeur de vessie. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01228140

HAL Id: dumas-01228140

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01228140>

Submitted on 12 Nov 2015

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

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

**IMPACT DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES SUR LA
DUREE DE SEJOUR DES PATIENTS OPERES D'UNE
RESECTION TRANS-URETRALE DE TUMEUR DE VESSIE.**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE MENTION SPECIALITE CHIRURGICALE

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2015 par

Romain PRADER

PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Fabien SAINT

JUGES

Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK

Madame le Professeur Marie-Antoinette SEVESTRE

Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE

DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur Bruno DE BROCA

TABLE DES MATIERES

I.	Dédicaces et Remerciements	Page 3
II.	Résumé	Page 11
III.	Summary	Page 12
IV.	Glossaire	Page 13
V.	Introduction	Page 14
VI.	Matériel et Méthodes	Page 15
VII.	Résultats	Page 17
VIII.	Discussion	Page 23
IX.	Conclusion	Page 28
X.	Références	Page 29
XI.	Annexes	Page 31

Monsieur le Professeur Fabien SAINT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Urologie)

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E.)

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de soutenance de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de tous mes remerciements.

Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Pharmacologie fondamentale clinique)

Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance d'AMIENS

Responsable du service de pharmacologie clinique

Pôle Biologie, Pharmacie et Santé des populations

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de soutenance de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de tous mes remerciements.

Madame le Professeur Marie-Antoinette SEVESTRE

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
(Médecine Vasculaire)*

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de soutenance de thèse. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de tous mes remerciements.

Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Anesthésie-réanimation)*

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de soutenance de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de tous mes remerciements.

Monsieur le Docteur Bruno DE BROCA

Chef de clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux

(Anesthésie-réanimation)

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail et je t'en remercie sincèrement. Je n'irai pas jusqu'à dire que j'ai pris autant de plaisir à mener à terme ce travail qu'à disputer nos parties de squash mais ta disponibilité, ta réactivité et tes conseils avisés m'ont permis de le mener sereinement. Tu fais partie de ces personnes avec qui tout se passe bien naturellement, et je suis ravi de continuer à travailler avec toi.

Famille

Odile et Eric Prader : *Je ne sais comment vous remercier de toute l'affection que vous me donnez et du soutien indéfectible dont vous faites preuve depuis toujours ! Je réalise quotidiennement la chance que j'ai de vous avoir ! L'internat a peut-être mis de la distance géographique entre nous, il est certains qu'il n'en a pas mis dans nos relations !*

Emilie Traccucci « The HH » : *Tu es la plus piquante et la plus belle rencontre qu'il m'ait été donné de faire! Je me rends compte de tous les sacrifices que tu as faits pour me rejoindre dans l'aventure picarde et profite de cette occasion pour t'en remercier ! Je te remercie également de ton aide pour ce travail. <3*

Eliane Dumartheray, Paul Dumartheray, Madeleine Collomba-Prader, Jean-Claude Collomba, Claude Prader. : *Je pense beaucoup à vous et aurais aimé tous vous avoir près de moi en ce jour si particulier ! Merci pour les autodictées (mamy Eliane !) et pour l'huile de foie de morue (mamy Mad !).*

Elodie & Philippe Prader : *Ma petite cousine, pleine d'énergie et d'optimisme, j'espère te croiser plus régulièrement dans les années à venir ! Mon oncle, je pense à toi.*

Ami(e)s d'enfance, de lycée et de fac

Hubert : *Mon ami d'enfance, je me sens toujours aussi proche de toi que lorsque nous avions 3 ans dans la cours de récréation de l'aire St Michel !*

Yoann et Lauren : *Notre complicité me manque, vous êtes beaucoup trop loin! Hâte de venir vous voir ! Bises my ******

Antoine et Caroline, John et Ines : *Que de bons moments passés ensemble ! Vivement la suite !*

Lionel M (*Ma chouette*), Sibel (*on a bien fait de monter en Picardie !*), Olivier & Marine (& Gabriel ;), Chraloute P, Guillaume B, Cédric G (*Pignon fou !*), Cyril P, Jean-Luc, Renaud, Uriel.

Arnaud & Jérôme: *Quel plaisir de continuer à vous voir et de vous suivre sur toute la planète !*

Mes anciens colocs : David Univers (ma parole !), Xavier P « la cannoise ».

« La chirurgie picarde »

Chefs : Agnès, Allan, Julien *l'humaniste et bienveillant*, Ludovic *le fin technicien*, Philippe : *J'ai grandi avec vous et grâce à vous ! Merci pour tout ce que m'avez appris ! Merci pour toutes mes « premières » sous votre supervision ! Une pensée pour mes ex-chefs Nico, Jérôme et Gauthier !*

Internes : *Mon Forzinetti bien sur (***** ** ****)!*, Kevin (*mi-caille mi-fiston*), Damien *la V.A.*, Cartman (EA), TR *le chasseur*, Romain Slip.

L'équipe du bloc : Caroline, Isabelle, Laurence, Nicole, Paula, Sandra, Valérie *et bien sur Cédric, Jérémie (p'tit Q) et Marc!*

Les Docteurs *Gérald Tourneur et Henri Goasdoué qui m'ont chaleureusement accueilli pour mes débuts d'interne mais aussi mes débuts en Picardie !*

Le Docteur Jean-Marc Turblin *pour sa bonne humeur et son énergie communicative au quotidien.*

Les Docteurs François Mauvais, Jannick Ricard et Philippe Buisson *dont les compétences m'ont marqué et au contact desquels j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler. Je leur témoigne ici mon profond respect.*

« Découvertes amiénoises »

Flamme & SimonBIBI***H : *Quelle chance de vous avoir rencontrés dans ce minuscule internat abbevillois! Je suis très heureux que l'on ait fait ensemble nos premiers pas d'interne ! Tellement de bons moments passés ensemble en seulement 6 mois ..! Vivement la prochaine cuvée Saintopé !*

Amandine Z, Arianna M, Charles H, Pierre G, Flore W, Florence LM, Hugo N, Manuelle C, Marine G, Mathieu B, Olivier G.

Flavien : *Merci pour ton aide précieuse dans ce travail et pour les rigolades beauvaisiennes !*

Soumaya et Fabien: *mes compagnons au « pays des bisounours ».*

L'équipe niçoise d'urologie

Messieurs les professeurs Jean Amiel et Daniel Chevallier, Matthieu Durand, Xavier Carpentier., Alexandre M « délicieux », Branni#fitness, Pierrette *et le petit pot (...)*, Romain *l'afghan*, La Roustinade et le bloc d'urologie niçois. (et lou-gi)

pour leur accueil, le partage de leur savoir, et les bons moments passés durant 6 mois.

II. RESUME

Introduction: La résection trans-urétrale de tumeur de vessie (RTUTV) est considérée comme un acte chirurgical à risque hémorragique modéré voir élevé selon les référentiels. Le nombre de patients sous antiagrégants plaquettaires (AAP) ne cessant de croître, nous avons voulu en évaluer l'impact sur les suites des patients bénéficiant d'une RTUTV programmée.

Matériel et Méthodes: Etude de non infériorité, rétrospective, sur 450 procédures consécutives réalisées entre avril 2013 et juin 2015. Les patients étaient répartis selon 2 groupes : naïfs ou AAP. Le critère de jugement principal était la durée moyenne de séjour (DMS). La borne de non infériorité était définie à 1 jour(j). Une analyse en sous-groupe comparait séparément la prise d'acide acétyl-salicylique (AAS) et celle de clopidogrel. Une analyse multivariée a été réalisée pour chercher les déterminants d'une DMS longue.

Résultats: 325 RTUTV ont été incluses, 208 naïfs et 117 AAP dont 85 AAS et 32 clopidogrel. Leur DMS était de 2,5j (naïfs) vs 2,9j (AAP), soit une absence de différence clinique. L'analyse en sous-groupe retrouvait des DMS de 2,6j (AAS) et 3,7j (clopidogrel). La prise de clopidogrel OR=4,1 [1,7-9,6], la durée et la profondeur de résection, ressortaient comme déterminants d'une DMS longue en analyse multivariée. La gestion péri-opératoire des AAP était conforme aux pratiques recommandées.

Conclusion: La DMS des patients sous AAP n'était pas cliniquement différente de celle des patients naïfs. Ce résultat était identique pour les patients sous AAS. En revanche, le clopidogrel augmentait la durée de séjour et posait la question de sa gestion péri-opératoire.

Mots-clés: RTUTV, résection trans-urétrale, tumeur de vessie, antiagrégants plaquettaires, aspirine, clopidogrel, durée de séjour.

III. SUMMARY

Background: Trans-urethral resection of bladder tumor (TURBT) is considered as a moderate or high bleeding risk surgical procedure. The number of patients on antiplatelets is increasing, we wanted to assess their impact on the outcome of patients undergoing scheduled TURBT.

Methods: Study of non-inferiority, retrospective, 450 consecutive procedures performed between April 2013 and June 2015. Patients were divided in two groups: naïve or antiplatelet. The primary endpoint was the average length of stay (ALOS). Non-inferiority was set to 1 day. A subgroup analysis comparing acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel to naïve was performed. Multivariate analysis was performed to find the determinants of longer ALOS.

Results: 325 TURBT were included, 208 naïve and 117 on antiplatelet (85 ASA and 32 clopidogrel). ALOS were 2,5days (naïve) vs 2,9days (antiplatelet), so no clinical difference. The subgroup analysis found ALOS 2,6days (ASA) and 3,7days (clopidogrel). Clopidogrel therapy OR = 4.1 [1.7 to 9.6], duration and depth of resection, emerged as a determinant of longer ALOS in multivariate analysis. Perioperative management of antiplatelet therapies was achieved according to recommended practices.

Conclusion: ALOS of patients under antiplatelet was not clinically different from naïve patients. This result was identical for patients with ASA. However, clopidogrel increased the length of stay and asked the question of its perioperative management.

key words: TURBT, transurethral resection, bladder cancer, antiaggregant, antiplatelets, aspirin, clopidogrel. length of stay.

IV. GLOSSAIRE

AAP : Antiagrégant plaquettaire.

AAS : Acide Acétylsalicylique.

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire.

AFCA : Association Française de Chirurgie Ambulatoire.

AFU : Association Française d'Urologie.

AG : Anesthésie Générale.

ANAP : Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux.

AIT : Accident Ischémique Transitoire.

ASA (score ASA) : American Society of Anesthesiology.

AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive.

RTUTV : Résection Trans-urétrale de Tumeur de Vessie.

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.

SFC : Société Française de Cardiologie.

SV : Sonde Vésicale.

V. INTRODUCTION

Plus de 50000 résections trans-urétrales de tumeur de vessie (RTUTV) sont réalisées chaque année en France [1].

Le nombre de patients traités par antiagrégants plaquettaires (AAP) ne cesse de croître en raison d'une population poly-pathologique vieillissante et de nouvelles modalités de prévention du risque thromboembolique primaire ou secondaire[2]. A titre d'exemple, chaque année, plus d'1 million d'interventions coronariennes percutanées (ICP) sont réalisées en Europe et aux Etats-Unis [3], [4], associées dans plus de 85% des cas [5], à la mise en place d'un stent nu ou couvert avec indication d'une antiagrégation plaquettaire au long cours.

De plus, les pics d'incidence de cancer urologique -notamment de vessie- et d'ICP coïncident[6].

La conjonction de ces éléments rend de plus en plus fréquente la rencontre antagoniste du risque thrombotique lié à l'arrêt d'un traitement par AAP et du risque hémorragique lié à la réalisation d'un geste invasif réalisé sous AAP [2].

La RTUTV est considérée comme un acte chirurgical à risque hémorragique modéré [6], [7] voir élevé[2] . Or, une hémostase mal contrôlée et les pertes sanguines qui en découlent peuvent être associées à une augmentation de la morbidité [7], des durées de séjour [8] et des coûts [6].

Très peu d'études ont évalué l'impact des AAP dans les RTUTV, et celles-ci se concentraient sur l'évaluation du saignement. Nous avons voulu étudier l'impact global des AAP dans la prise en charge des patients opérés d'une RTUTV, au moyen d'un critère concret et pratique : la durée de séjour.

VI. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude de non infériorité, rétrospective, incluant de manière consécutive, toutes les procédures de résection RTUTV ayant été effectuées au sein du service d'Urologie du CHU d'Amiens d'avril 2013 à juin 2015.

Le critère de jugement principal était la durée de séjour, définie par la durée d'hospitalisation après l'acte chirurgical (i.e. le jour opératoire étant considéré comme J0). Nous avons fixé comme cliniquement significatif une différence de durée de séjour > 1 jour.

Les patients étaient répartis en 2 groupes selon leurs statuts « naïf » ou sous AAP dès lors que ces derniers figuraient au traitement à domicile du patient.

A partir de la durée moyenne de séjour des 50 premiers patients, nous avons calculé qu'avec au moins 160 patients (80 par bras) nous pourrions démontrer la non infériorité (soit moins de un jour) du groupe AAP par rapport au groupe naïf, pour un risque alfa de 2,5% et une puissance de 80%.

L'inclusion a été poursuivie jusqu'à avoir le nombre minimal de procédures requis par groupe.

Une analyse en sous-groupe a été effectuée afin de comparer le groupe naïf aux groupes Acide Acétyle Salicylique (AAS) et clopidogrel.

Les modalités de poursuite, d'arrêt ou de relais étaient analysées au sein de ces deux sous-groupes.

Les critères d'exclusion étaient une prise en charge en urgence, un traitement par anticoagulants, et l'association d'un autre geste chirurgical (hormis une urétrotomie interne d'indication fortuite per-opératoire ou la re-perméabilisation d'une ou des deux voie(s) excrétrice(s) supérieure(s) associée à la mise en place de sonde(s) endo-urétrale(s) type JJ).

Les résections ont été réalisées avec des résecteurs monopolaires Karl Storz® ou Olympus® Charrières 26.

Les paramètres colligés étaient :

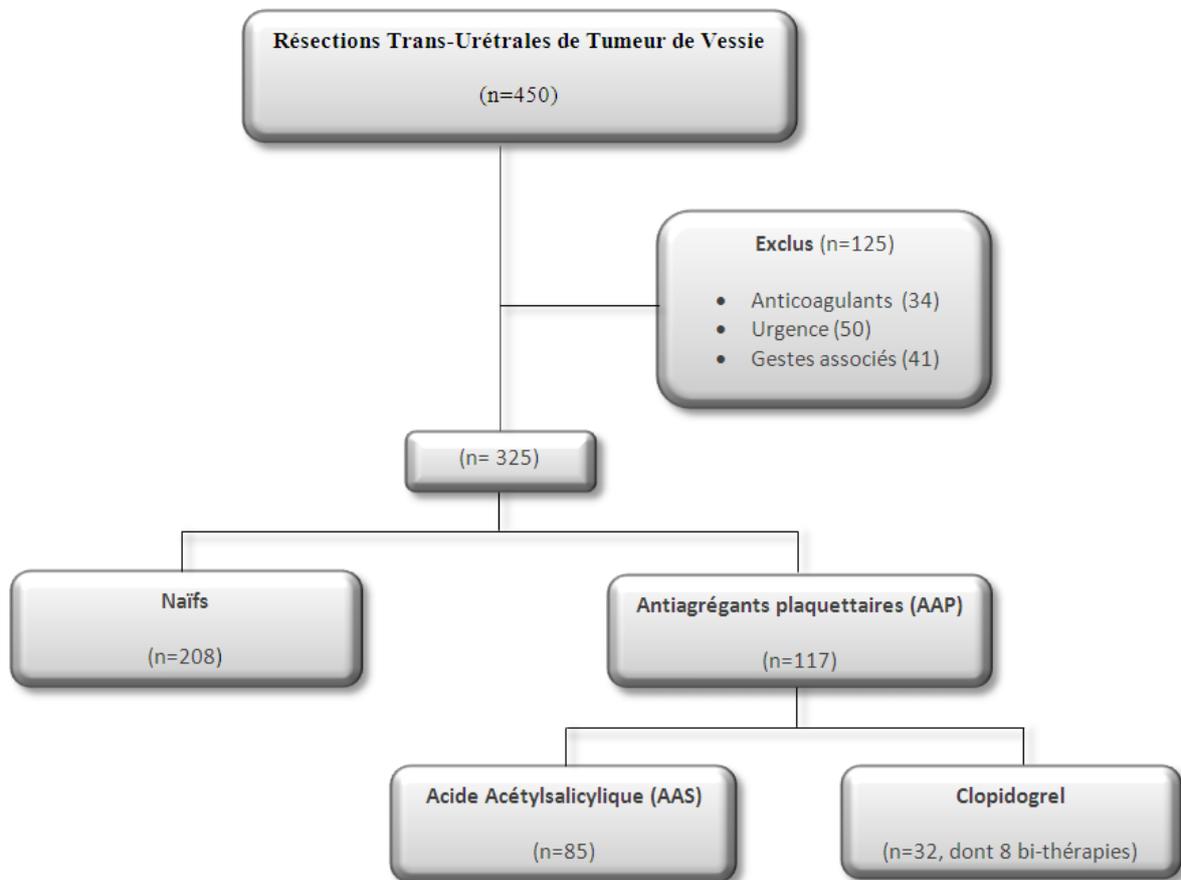
- La durée de séjour (en jour).
- Les données démographiques : *âge, sexe, index de masse corporelle.*
- Les antécédents : *hypertension artérielle, cardiopathie ischémique, dyslipidémie, ACFA, diabète, Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), Accident Vasculaire Cérébral (AVC), Accident Ischémique Transitoire (AIT)*
- Score ASA (*Annexe 1*)
- Les modalités d'arrêt ou de relais des thérapies antiagrégantes en peri-opératoire.
- La chirurgie : *taille, poids, localisation, caractère uni- ou plurifocal et analyse anatomopathologique de la lésion réséquée, profondeur de la résection (muscle vu ou non), durée opératoire, opérateur.*
- Le type d'anesthésie : *générale ou loco-régionale (rachianesthésie).*
- Les bilans biologiques : *pré-opératoires (<1 mois avant la chirurgie), post-opératoires précoces (en salle de réveil), et à J1 (i.e. le lendemain de la chirurgie).*
- En post-opératoire : *durée de sondage, échec de dé-sondage, reprise chirurgicale, transfusion, survenue d'évènement cardio-vasculaire ou neuro-vasculaire et ré-hospitalisation dans le mois suivant la chirurgie. La classification de Clavien (Annexe 2) a été utilisée pour les complications.*

Les données sont exprimées en moyenne (écart type) ou en proportion (%), le cas échéant. La population était divisée en deux groupes de patients, en fonction de la prise ou non d'AAP. Le groupe AAP était ensuite subdivisé en deux sous-groupes AAS et clopidogrel. Les tests de Chi2 ou Fisher pour les variables qualitatives et Student ou Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les différences avec une valeur de $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. Une analyse multivariée logistique (descendant pas à pas) était utilisée afin de tester l'association entre durée de séjour et des variables explicatives. Les variables explicatives étaient sélectionnées par une analyse univariée avec un $p < 0,2$. la durée de séjour était scindée en DMS courte inférieure ou égale à 2 jours versus longue strictement supérieure à 2 jours. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM® SPSS® Statistics 22 (IBM).

VII. RESULTATS

Nous avons identifié 450 RTUTV entre Avril 2013 et Juin 2015. 125 ont été exclus selon les critères pré-établis. Sur les 325 procédures restantes, 208 ont été réalisées chez des patients naïfs et 117 chez des patients sous antiagrégants plaquettaires ; 85 sous AAS et 32 sous clopidogrel (dont 8 sous bi-thérapie)

Figure 1 – Diagramme de flux.



Les durées de séjour ont pu être collectées pour les 325 procédures. Les caractéristiques des patients de chaque groupe sont rapportées dans le *Tableau 1*.

Tableau 1. Caractéristiques des patients des groupes naïfs et sous AAP. * $p < 0,05$

	Naïfs (208)	AAP (117)
Age	66±13	74±9*
Homme / Femme	79% / 21%	85% / 15%
ASA	2±1	3±1
IMC	28±6	28±4
Antécédent		
- HTA	40%	63%*
- Coronaropathie	1%	37%*
- ACFA	4%	11%*
- Diab. insulino-requérant	0%	4%*
- DNID	16%	38%*
- BPCO	9%	17%
- Tabac	26%	16%
- Dyslipidémie	28%	54%*
- AVC / AIT	3%	16%*
Anesthésie		
A.G.	73%	57%*
Rachianesthésie	27%	43%*
Localisation tumeur		
Trigone/Col	52%	58%
Face latérale gauche	30%	26%
Face latérale droite	38%	28%
Fond	44%	39%
Dôme	20%	17%
Antérieure	16%	14%
Multifocale	59%	58%
Durée de résection moyenne (en min)	28±13	27±13
Anatomopathologie		
pTa	41%	50%
CIS (isolé ou associé)	4%	13%*
pT1	12%	19%
pT2	13%	9%
autre	33%	16%*
Muscle décrit sur anatomopathologie	62%	71%
Poids de résection (en g)	7,3±11	4,6±5

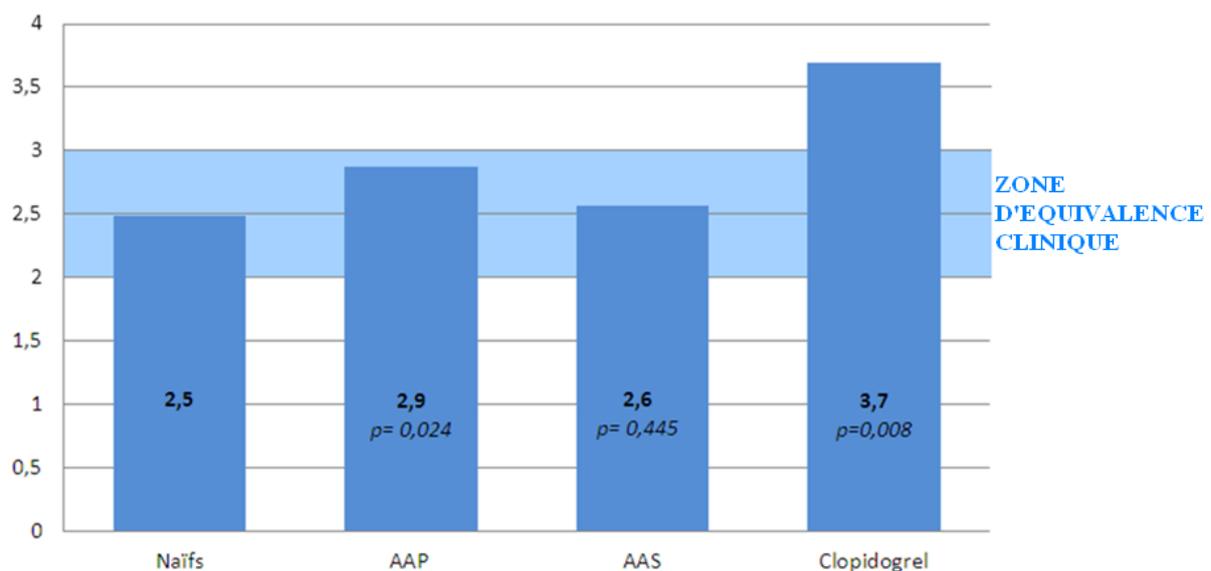
Les valeurs étaient exprimées en moyenne (\pm écart-type) ou en proportion (%)

La durée moyenne de séjour des patients naïfs était de $2,5 \pm 1,2$ jours, celle des patients sous AAP de $2,9 \pm 1,8$ jours $p=0,024$.

En analyse en sous-groupe, la durée moyenne de séjour des patients sous AAS n'était statistiquement pas différente de celle des patients naïfs, respectivement $2,6 \pm 1,3$ vs $2,5 \pm 1,2$ jours $p=0,445$. En revanche les patients sous clopidogrel restaient en moyenne $3,7 \pm 2,5$ jours $p=0,008$. Ces différences sont illustrées dans la *Figure 2*.

Figure 2. Durées moyennes de séjour (jours) en fonction des thérapies médicamenteuses.

Comparaisons réalisées au groupe témoin « Naïfs ».



Les caractéristiques démographiques des patients au sein des deux sous-groupes sont rapportées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des patients naïfs comparées aux patients sous AAS et sous clopidogrel. * $p < 0,05$

	Naïfs (n=208)	AAS (n=85)	Clopidogrel (n=32)
Age	66±13	75±9*	70±8
Homme / Femme	79% / 21%	82% / 18%	94% / 6%*
ASA	2±1	2±1	3±1*
IMC	27,8±6	28,2±4	25,4±4*
Antécédents			
- HTA	40%	59%*	79%*
- Coronaropathie	1%	37%*	39%*
- ACFA	4%	14%*	0%
- DID	0%	3%*	9%*
- DNID	16%	34%*	50%*
- BPCO	9%	13%	30%*
- Tabac	26%	14%*	22%
- Dyslipidémie	28%	50%*	65%*
- AVC / AIT	3%	13%*	27%*
Anesthésie			
A.G.	73,5%	52%	70%
Rachianesthésie	26,5%	48%	30%
Localisation tumorale			
Trigone/Col	52%	53%	71%*
Face latéral gauche	30%	29%	45%
Face latérale droite	38%	27%	32%
Fond	44%	39%	39%
Dôme	20%	17%	16%
Antérieure	16%	14%	13%
Multifocale	59%	54%	69%
Durée de résection (en minutes)	28±13	27±13	28±15
Anatomopathologie			
pTa	41%	51%	50%
CIS (isolé ou associé)	4% 12%	9% 16%	22%* 25%
pT1	13%	8%	9%
pT2	33%	20%*	6%*
autre			
Muscle décrit sur anatomopathologie	62%	66%	84%*
Poids de résection (g)	7,3±11	3,9±5*	6,4±6

Les valeurs étaient exprimées en moyenne (\pm écart-type) ou en proportion (%).

Les conditions d'arrêt, de poursuite ou de relais sont reprises au sein du tableau 3. Les patients sous bi-thérapie (clopidogrel + AAS) n'étaient, en moyenne, pas hospitalisés plus longtemps que les patients sous clopidogrel seul, respectivement $3,1 \pm 1,9$ vs $3,8 \pm 2,5$ jours $p=0,467$.

69 patients sur les 85 du groupe AAS ont été opérés avec un maintien d'une thérapie par 75mg d'AAS ; ils avaient en moyenne une DMS = $2,6 \pm 1,4$ j vs $2,5 \pm 1,2$ j pour les naïfs $p=0,445$.

Tableau 3. Gestion pré-opératoire des AAP.

	Poursuivi	Suspendu	Relayé par AAS 75mg
AAS 75mg n= 64	81%	19%	-
AAS > 75mg n= 21	10%	19%	71%
Clopidogrel n= 32	0%	16%	84% [¤]

[¤] Dont 8 bi-thérapies

Deux patients ont présenté des événements cardio- ou neuro-vasculaires dans le mois suivant la chirurgie, 1 naïf et 1 sous AAP (clopidogrel). On a diagnostiqué une embolie pulmonaire pauci-symptomatique chez le premier dans le bilan d'extension réalisé pour sa tumeur vésicale (classée pT2). Le second a présenté un accident vasculaire cérébral ischémique, 23 jours après sa chirurgie, et a bénéficié d'une thrombolyse.

Le *Tableau 4* compare la morbidité de la RTUTV chez les patients naïfs versus les patients sous AAS et les patients sous clopidogrel.

Tableau 4. Morbidité de la RTUTV chez les patients naïfs comparée à celles des patients sous AAS et clopidogrel. * $p < 0,05$

	Naïfs (n=208)	AAS (n=85)	Clopidogrel (n=32)
Durée de sondage (jour)	2,2±0,9	2,2±0,9	2,7±1,3*
Echec ablation de SV	2%	5%	22%*
Transfusion	1%	1%	9%*
Reprise au bloc opératoire	0%	1%	13%*
Hb pré-opératoire (en g/dl)	14,2±1,9	13,6±2,1	13,0±1,6*
Hb à J1 (en g/dl)	13,4±1,8	13,2±1,8	12,1±1,7*
Perte d'hémoglobine à J1	-0,8±0,8	-0,4±1,1	-0,9±1,1
Ré-hospitalisation dans le mois	6%	5%	13%
Clavien II	9%	6%	25%*
IIIb	0%	2%	13%*
ECNV	0,9%	0%	3,1%

Les valeurs étaient exprimées en moyenne (\pm écart-type) ou en proportion (%).

ECNV : Evénements cardio- et neuro-vasculaires dans le mois post-opératoire.

La régression logistique a pu être réalisée sur 231 procédures. La variable d'ajustement était une DMS longue ($> 2j$) vs courte ($\leq 2j$).

Les variables explicatives significatives en analyse univariée étaient : le statut thérapeutique (i.e. naïf/AAS/clopidogrel), le score ASA (reflet des comorbidités), la durée opératoire et la présence de muscle sur l'analyse anatomopathologique (assimilable à la profondeur de résection).

En analyse multivariée, seules la prise de clopidogrel OR=4,1 [1,7-9,6] $p=0,02$, la durée OR=2 [1,1-3,7] $p=0,02$ et la profondeur OR=1,9 [1-3,8] $p=0,04$ de résection ressortaient comme déterminant d'une DMS > 2 jours.

VIII. DISCUSSION

Cette étude montrait que la durée moyenne de séjour des patients sous AAP opérés d'une RTUTV n'était pas différente, en terme de pertinence clinique, de celle des patients naïfs (2,5 vs 2,9 jours) ; en revanche, cette différence était statistiquement significative. Au sein des sous-groupes, la prise d'AAS n'entraînait pas de différence clinique ni statistique pour la durée de séjour, là où la prise de clopidogrel s'avérait, quant à elle, génératrice d'une augmentation réelle.

L'absence de différence clinique retrouvée entre patients naïf et sous AAP dans cette étude est en accord avec l'étude de Wenders et al[9] pour qui l'effectif était cependant beaucoup plus restreint et pouvait poser la question d'un manque de puissance. Elle permet ainsi de rassurer sur la prise en charge de ces patients et pose la question de la classification HAS de la RTUTV comme chirurgie à haut risque hémorragique[2] pour se rapprocher de celle de l'AFU-SFAR[7] la qualifiant comme à risque modéré. C'est d'ailleurs la conclusion de S.Picozzi[10] qui ne retrouvait pas, dans son étude, d'augmentation du risque de saignement malgré la prise d'AAS. Le lien entre saignement et durée moyenne de séjour (DMS) nous paraît légitime, car la problématique hémorragique est en lien direct avec la durée de sondage en post-opératoire d'une RTUTV, et impacte donc directement la DMS.

Ce critère permettait aussi d'appréhender de façon pragmatique et beaucoup plus globale l'impact clinique des AAP sur le patient, et prenait en compte de façon indirecte ses comorbidités. Dans cette étude, il était logique que le groupe AAP ait plus de comorbidités cardio-vasculaires et intéressant de noter que celles-ci n'avaient pas d'impact cliniquement significatif sur la DMS. Cela concorde avec la classification ESC/ESA 2014 de la RTUTV comme chirurgie à risque cardio-vasculaire faible[11].

Un autre critère de qualité de cette étude était l'absence de différence apparente dans les pratiques chirurgicales par rapport à la littérature, avec un temps de résection moyen similaire[10], des durées de sondage équivalentes[9] et l'absence de mise en évidence d'un

saignement majoré[10]. Dans son étude Carmignani[12] émettait l'hypothèse que les tumeurs de vessie pourraient devenir symptomatiques, par le biais d'une hématurie, plus précocement et plus intensément chez les patients sous AAP. Dans le groupe AAP de notre étude, les poids moyens de résection étaient inférieurs 4,6g vs 7,3g, et les taux de T2 également 9% vs 13, ce qui pourrait nous laisser penser que notre prise en charge était plus précoce, mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

L'arrêt de l'AAS se traduit par un rebond dramatique de l'état pro-inflammatoire et pro-thrombotique [6]. Lorsqu'elle est prescrite en prévention secondaire, son arrêt est associé à un sur-risque de syndrome coronarien aigu et de décès OR=3,14, sur-risque porté à OR=89,9 lorsque l'arrêt est effectué chez un sujet porteur de stent coronarien [13]. C'est en ce sens que les référentiels[2],[7] préconisent la poursuite de l'AAS, à dose faible, chez les patients en prévention secondaire, et en relai à J-5 chez les patients sous clopidogrel. Nos pratiques étaient en accord avec ces recommandations.

Si l'analyse en sous-groupe dans cette étude se voulait rassurante pour le groupe AAS (quelque-soit le dosage initial), elle ne l'était en revanche pas pour le groupe clopidogrel, pour qui la DMS était significativement augmentée, d'un point de vue clinique et statistique. Ces durées de séjour augmentées étaient également retrouvées dans l'étude de Carmignani[12] (portant sur 12 patients traités par clopidogrel) qui retrouvait une DMS = 4j, équivalente aux 3,7j de notre série. Cette augmentation cliniquement et statistiquement significative apparaissait donc pour des effectifs très faibles. Cela pose la question de la pertinence de la période de 5 jours de relai pour le clopidogrel en pré-opératoire, et pourrait être expliqué par sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamique.

En effet, le clopidogrel est une thiényridine (inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP), qui possède une variabilité de réponse à mettre en relation avec le rendement de sa conversion métabolique hépatique mais aussi avec des facteurs comme le poids corporel ou un diabète. Une fonction plaquettaire quasi normale est retrouvée dans la majorité des cas après 4 à 7 jours de non-prise, mais certains patients ont besoin d'un délai plus important[14].

Cette variabilité pourrait expliquer l'hétérogénéité au sein même de la population clopidogrel de notre étude, avec un écart-type de DMS de 2,5 jours, bien plus important que celui retrouvé chez les patients naïfs 1,2 jour, ou chez les patients sous AAS 1,3 jour.

L'analyse de la morbidité post-opératoire laissait à penser que cette augmentation de DMS dans le groupe clopidogrel était liée principalement à la composante hémorragique. En effet, les durées de sondage étaient allongées (en rapport avec une hématurie post-opératoire plus importante), et les taux de rétention aigue d'urines après désondage (principalement sur caillottage vésical) plus importants, proches des 25% retrouvés par Carmignani[12] . Notons également un taux de reprise au bloc plus important et un recours à la transfusion plus fréquent. Dans son étude Virseda et al.[15] ne trouvaient pas plus de patients sous clopidogrel parmi ceux ayant nécessité une transfusion, mais cette analyse était faite sur un sous-groupe très restreint (15 patients). Carmignani et al[12]. ne rapportaient, quant à eux, dans une série de 12 patients sous bi-thérapie dont 8 avec maintien, aucune complication majeure mais un taux élevé de rétention sur caillottage vésical.

Nous avons rapporté un cas de complication thrombo-embolique à type d'accident vasculaire cérébral ischémique survenu 3 semaines après la chirurgie de RTUTV. Ce patient, aux antécédents d'AIT et de pontages coronariens, était sous bi-thérapie (clopidogrel + AAS 75mg) suite à syndrome coronarien aigu ayant bénéficié de la pose de 2 stents dont 1 actif, 8 semaines avant la prise en charge urologique. Il avait été décidé un maintien uniquement de l'AAS 75mg lors de sa chirurgie comme préconisé en cas de risque thrombo-embolique fort. Ce cas met en avant la difficulté dans la prise en charge décisionnelle face au traitement par AAP et vient tempérer l'idée du seul impact de la composante hémorragique sur la DMS, la morbidité cardiovasculaire post opératoire pouvant se surajouter au risque hémorragique.

Enfin, la régression logistique faisait ressortir l'évidence du lien statistique entre la présence de muscle sur l'analyse anatomopathologique (assimilable à la profondeur de résection) et de la durée de résection avec le risque d'un séjour allongé.

Notre étude présente plusieurs limites. Il s'agissait, pour commencer, d'une étude rétrospective d'un niveau de preuve par conséquent plus faible qu'une analyse prospective et qui exposait au risque de perte de données. Cependant les objectifs d'inclusions ont été largement atteints, et il n'était pas noté de perte sur les données majeures qu'étaient la DMS et la prise ou non d'AAP. Il aurait été intéressant de pouvoir collecter de manière plus exhaustive certaines données comme les modalités de reprise des traitements en post-opératoire pour les patients ayant bénéficié d'un relais. Par ailleurs, les complications à type de ré-hospitalisation ou d'évènements cardio- ou neuro-vasculaires n'ont été recensées qu'en cas de prise en charge au sein de notre CHU, ce biais reste cependant à pondérer car il affectait de manière équivalente les patients naïfs comme ceux sous AAP. D'autre part, nos résultats vis-à-vis de l'AAS ont été obtenus par une analyse en sous-groupe et ne peuvent être interprétés qu'en tant que tels. Malgré tout, le groupe AAS satisfaisait aux impératifs d'effectif calculés au préalable pour être statistiquement interprétables ($n > 80$) et donnait de ce fait une idée fiable de la situation. Si le groupe clopidogrel paraissait avoir un effectif insuffisant au regard de l'hypothèse initiale, la mise en évidence d'une telle différence statistique pour un effectif faible n'était pas un argument en faveur d'un manque de puissance. Ces résultats devront malgré tout être confirmés au cours d'une analyse prospective pour une validation plus forte, notamment le groupe clopidogrel qui mériterait une analyse prospective comparant différentes modalités de relais. Enfin le critère de la DMS était par nature composite et prenait en compte beaucoup de paramètres différents. Et si par conséquent il ne permet pas une analyse fine des déterminants l'influençant, il semblait beaucoup plus pertinent pour refléter les conditions réelles d'un exercice chirurgical et de ses conséquences. Son interprétation dans l'étude montrait, certes, une différence statistique significative entre les patients naïfs et sous AAP, mais celle-ci ne sortait pas des bornes de non infériorité clinique définies au début de l'étude et n'a donc pas été interprétée en tant que telle.

La gestion des AAP en péri-opératoire est un challenge important et quotidiennement rencontré par les équipes chirurgicales et d'anesthésie du fait d'une population vieillissante chez qui la prescription à vie d'AAP, en prévention primaire comme secondaire, est fréquente. L'enjeu final de cette étude était donc de se positionner par rapport aux différentes recommandations (HAS[2] et AFU-SFAR[7]) dans un contexte de pauvreté de la littérature sur les RTUTV. Ici l'étude se trouvait être rassurante sur l'impact clinique de la prise d'AAP au cours de la RTUTV. Ceci était d'autant plus vrai pour l'AAS à faible dose.

Par conséquent, en dehors du risque thrombotique majeur pour lequel le maintien de l'AAS est imposé, il ne semblait pas pertinent d'envisager l'arrêt de 3j de l'AAS à faible dose pour le reste des situations, dans le cadre de la RTUTV. En revanche, la question se posait sur la durée d'arrêt en pré-opératoire du clopidogrel pour qui il conviendrait d'évaluer l'impact d'une augmentation de la durée à 7 jours, de façon systématique, pour espérer une diminution de la morbidité hémorragique post-opératoire.

IX. CONCLUSION

La prise d'AAP n'augmente pas la durée de séjour des patients opérés d'une RTUTV d'un point de vue clinique. L'AAS n'augmente ni la durée de séjour, ni la morbidité, des RTUTV et ceci même en cas de poursuite de la thérapie à un dosage de 75mg quotidien en péri-opératoire. A contrario, le clopidogrel augmente la durée de séjour et les complications post-opératoires et invite à réévaluer la gestion péri-opératoire de ces patients.

X. REFERENCES

- [1] « ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.atih.sante.fr/>. [Consulté le: 02-sept-2015].
- [2] « Haute Autorité de santé - recommandations_antiagregant_plaquettaire.pdf. » [En ligne]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/recommandations_antiagregant_plaquettaire.pdf. [Consulté le: 02-sept-2015].
- [3] V. L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones, R. J. Adams, J. D. Berry, T. M. Brown, M. R. Carnethon, S. Dai, G. de Simone, E. S. Ford, C. S. Fox, H. J. Fullerton, C. Gillespie, K. J. Greenlund, S. M. Hailpern, J. A. Heit, P. M. Ho, V. J. Howard, B. M. Kissela, S. J. Kittner, D. T. Lackland, J. H. Lichtman, L. D. Lisabeth, D. M. Makuc, G. M. Marcus, A. Marelli, D. B. Matchar, M. M. McDermott, J. B. Meigs, C. S. Moy, D. Mozaffarian, M. E. Mussolino, G. Nichol, N. P. Paynter, W. D. Rosamond, P. D. Sorlie, R. S. Stafford, T. N. Turan, M. B. Turner, N. D. Wong, J. Wylie-Rosett, et American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, « Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association », *Circulation*, vol. 123, n° 4, p. e18-e209, févr. 2011.
- [4] A. Moschovitis, S. Cook, et B. Meier, « Percutaneous coronary interventions in Europe in 2006 », *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.*, vol. 6, n° 2, p. 189-194, juin 2010.
- [5] S. Savonitto, M. Caracciolo, M. Cattaneo, et S. DE Servi, « Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 9, n° 11, p. 2133-2142, nov. 2011.
- [6] A. D. Gupta, M. Streiff, J. Resar, et M. Schoenberg, « Coronary stent management in elective genitourinary surgery », *BJU Int.*, vol. 110, n° 4, p. 480-484, août 2012.
- [7] « Urofrance: Article. » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/chirurgie-ambulatoire-en-urologie-texte-des-recommandations-afu.html>. [Consulté le: 02-sept-2015].
- [8] J. R. Dunne, D. Malone, J. K. Tracy, C. Gannon, et L. M. Napolitano, « Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery », *J. Surg. Res.*, vol. 102, n° 2, p. 237-244, févr. 2002.
- [9] M. Wenders, O. Wenzel, T. Nitzke, et G. Popken, « Perioperative platelet inhibition in transurethral interventions: TURP/TURB », *Int. Braz J Urol Off. J. Braz. Soc. Urol.*, vol. 38, n° 5, p. 606-610, oct. 2012.

- [10] S. Picozzi, C. Marengi, C. Ricci, G. Bozzini, S. Casellato, et L. Carmignani, « Risks and complications of transurethral resection of bladder tumor among patients taking antiplatelet agents for cardiovascular disease », *Surg. Endosc.*, vol. 28, n° 1, p. 116-121, janv. 2014.
- [11] S. D. Kristensen, J. Knuuti, A. Saraste, S. Anker, H. E. Bøtker, S. De Hert, I. Ford, J. R. G. Juanatey, B. Gorenek, G. R. Heyndrickx, A. Hoeft, K. Huber, B. Iung, K. P. Kjeldsen, D. Longrois, T. F. Luescher, L. Pierard, S. Pocock, S. Price, M. Roffi, P. A. Sirnes, M. S. Uva, V. Voudris, C. Funck-Brentano, et AuthorsTask Force Members, « 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) », *Eur. J. Anaesthesiol.*, août 2014.
- [12] L. Carmignani, S. Picozzi, R. Stubinski, S. Casellato, G. Bozzini, L. Lunelli, et D. Arena, « Endoscopic resection of bladder cancer in patients receiving double platelet antiaggregant therapy », *Surg. Endosc.*, vol. 25, n° 7, p. 2281-2287, juill. 2011.
- [13] G. G. L. Biondi-Zoccai, M. Lotrionte, P. Agostoni, A. Abbate, M. Fusaro, F. Burzotta, L. Testa, I. Sheiban, et G. Sangiorgi, « A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease », *Eur. Heart J.*, vol. 27, n° 22, p. 2667-2674, nov. 2006.
- [14] O. Fourcade, T. Geeraerts, V. Minville, et K. Samii, *Traité d'anesthésie et de réanimation*, 4e édition. Paris: Médecine Sciences Publications, 2014.
- [15] A. J. Virseda-Rodríguez, B. Padilla-Fernández, M. López-Parra, M. T. Santos-Antunes, L. S. Valverde-Martínez, M. J. Nieto-González, J. F. San Miguel-Izquierdo, A. Lorenzo-Gómez, M. B. García-Cenador, P. Antúnez-Plaza, et M. F. Lorenzo-Gómez, « Influence of antiplatelet-anticoagulant drugs on the need of blood components transfusion after vesical transurethral resection », *Arch. Ital. Urol. Androl. Organo Uff. Soc. Ital. Ecogr. Urol. E Nefrol. Assoc. Ric. Urol.*, vol. 87, n° 2, p. 136-140, juin 2015.

XI. ANNEXES

ANNEXE 1 – Score ASA

ASA Physical Status Classification System

- 1** : Patient normal
- 2** : Patient avec anomalie systémique modérée
- 3** : Patient avec anomalie systémique sévère
- 4** : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
- 5** : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
- 6** : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Source : <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>

ANNEXE 2 – Classification des complications chirurgicales selon Clavien

Grade	Définition	Exemples
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	<i>Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient</i>
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	<i>Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion</i>
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	<i>Ponction guidée radiologiquement</i>
IIIb	Sous anesthésie générale	<i>Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause</i>
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IVa	Défaillance d'un organe	<i>Dialyse</i>
IVb	Défaillance multi-viscérale	
Grade V	Décès	
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

Source : <http://urofrance.org/fileadmin/medias/scores/classification-clavien.pdf>

IMPACT DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES SUR LA DUREE DE SEJOUR DES PATIENTS OPERES D'UNE RESECTION TRANS-URETRALE DE TUMEUR DE VESSIE.

Introduction: La résection trans-urétrale de tumeur de vessie (RTUTV) est considérée comme un acte chirurgical à risque hémorragique modéré voir élevé selon les référentiels. Le nombre de patients sous antiagrégants plaquettaires (AAP) ne cessant de croître, nous avons voulu en évaluer l'impact sur les suites des patients bénéficiant d'une RTUTV programmée.

Matériel et Méthodes: Etude de non infériorité, rétrospective, sur 450 procédures consécutives réalisées entre avril 2013 et juin 2015. Les patients étaient répartis selon 2 groupes : naïfs ou AAP. Le critère de jugement principal était la durée moyenne de séjour (DMS). La borne de non infériorité était définie à 1 jour(j). Une analyse en sous-groupe comparait séparément la prise d'acide acétyl-salicylique (AAS) et celle de clopidogrel. Une analyse multivariée a été réalisée pour chercher les déterminants d'une DMS longue.

Résultats: 325 RTUTV ont été incluses, 208 naïfs et 117 AAP dont 85 AAS et 32 clopidogrel. Leur DMS était de 2,5j (naïfs) vs 2,9j (AAP), soit une absence de différence clinique. L'analyse en sous-groupe retrouvait des DMS de 2,6j (AAS) et 3,7j (clopidogrel). La prise de clopidogrel OR=4,1 [1,7-9,6], la durée et la profondeur de résection, ressortaient comme déterminants d'une DMS longue en analyse multivariée. La gestion péri-opératoire des AAP était conforme aux pratiques recommandées.

Conclusion: La DMS des patients sous AAP n'était pas cliniquement différente de celle des patients naïfs. Ce résultat était identique pour les patients sous AAS. En revanche, le clopidogrel augmentait la durée de séjour et posait la question de sa gestion péri-opératoire.

Mots-clés: RTUTV, résection trans-urétrale, tumeur de vessie, antiagrégants plaquettaires, aspirine, clopidogrel, durée de séjour.

TRANS-URETHRAL RESECTION OF BLADDER TUMOR: IS LENGTH OF STAY INCREASED BY ANTIPLATELET THERAPY?

Background: Trans-urethral resection of bladder tumor (TURBT) is considered as a moderate or high bleeding risk surgical procedure. The number of patients on antiplatelets is increasing, we wanted to assess their impact on the outcome of patients undergoing scheduled TURBT.

Methods: Study of non-inferiority, retrospective, 450 consecutive procedures performed between April 2013 and June 2015. Patients were divided in two groups: naive or antiplatelet. The primary endpoint was the average length of stay (ALOS). Non-inferiority was set to 1 day. A subgroup analysis comparing acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel to naive was performed. Multivariate analysis was performed to find the determinants of longer ALOS.

Results: 325 TURBT were included, 208 naive and 117 on antiplatelet (85 ASA and 32 clopidogrel). ALOS were 2,5days (naive) vs 2,9days (antiplatelet), so no clinical difference. The subgroup analysis found ALOS 2,6days (AAS) and 3,7days (clopidogrel). Clopidogrel therapy OR = 4.1 [1.7 to 9.6], duration and depth of resection, emerged as a determinant of longer ALOS in multivariate analysis. Perioperative management of antiplatelet therapies was achieved according to recommended practices.

Conclusion: ALOS of patients under antiplatelet was not clinically different from naive patients. This result was identical for patients with ASA. However, clopidogrel increased the length of stay and asked the question of its perioperative management.

key words: TURBT, transurethral resection, bladder cancer, antiaggregant, antiplatelets, aspirin, clopidogrel. length of stay.