



HAL
open science

Relation entre fibrinogénémie et taux de CRP préopératoires, et saignement en chirurgie cardiaque programmée : étude observationnelle

Caroline Machuron

► **To cite this version:**

Caroline Machuron. Relation entre fibrinogénémie et taux de CRP préopératoires, et saignement en chirurgie cardiaque programmée : étude observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01346668

HAL Id: dumas-01346668

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01346668v1>

Submitted on 19 Jul 2016

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2016

N°

**RELATION ENTRE FIBRINOGENEMIE ET TAUX DE CRP
PRE-OPERATOIRES, ET SAIGNEMENT EN
CHIRURGIE CARDIAQUE PROGRAMMEE : ETUDE
OBSERVATIONNELLE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
SPECIALITE ANESTHESIE REANIMATION
DIPLOME D'ETAT

Caroline MACHURON
[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 11 juillet 2016

Devant le jury composé de :

Président du jury :

M. le Professeur J-F. PAYEN

Membres :

M. le Docteur M.DURAND, directeur de thèse

M. le Professeur P.ALBALADEJO

M. le Docteur P.BOUZAT, MCU-PH

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie

PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOU Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

« Ils ne savaient pas que c'était impossible, alors ils l'ont fait. »

M.TWAIN

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Au Dr Michel Durand, pour avoir accepté de m'accompagner dans cette étape de la thèse et d'être mon directeur de thèse, ça n'a pas été de tout repos. Merci pour ta disponibilité, ta patience, ton dynamisme. Ton humanité et ta rigueur professionnelle restent un exemple pour moi.

A Mr le Professeur Payen, pour avoir accepté de juger cette thèse. Pour m'avoir accompagné tout au long de l'internat et pour être resté accessible, malgré le rôle de grand chef du PAR.

A Mr le Professeur Albaladejo, pour avoir accepté de juger ce travail. Pour donner de votre temps aux internes et faire évoluer notre formation. Merci aussi de m'avoir accordé une dispo : six mois de dépaysement et d'ouverture qui ont été une belle étape dans mon internat.

Au Dr Pierre Bouzat, MCU-PH, pour avoir accepté d'être membre du jury, pour avoir guidé le début de mon internat en RPC, puis plus tard au BU/DCA. Etre interne à tes côtés est agréable et formateur. Merci d'être un exemple d'efficacité, et de toujours égayé autant les journées de travail que les soirées.

A toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont accueillie en stage :

A tout(e)s les meilleur(e)s IADES que j'ai rencontré(e)s, vous citer tous serait bien trop long. Merci de m'avoir appris l'anesthésie, merci de votre compétence, bienveillance, et rigueur qui semblent si naturelles, qu'elles rendent le quotidien plus facile. Mais surtout merci d'avoir partagé vos meilleures recettes de gâteaux, idées de rando, blagues, histoires... avec moi pendant ces 5 années d'internat.

Aux autres IADES aussi, les psychorigides du scotch, maniaques des pleins à 14H00, pour alimenter encore et toujours des discussions pimentées entre internes.

A toute l'équipe de la RPC, contente d'être repassée vous voir. Du brancardage au scanner sans emmêler les fils, au travail en équipe et à la prise en charge globale d'un patient en réanimation, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

A l'équipe de Sud, qui « résiste encore et toujours à l'envahisseur » et qui reste un périph au CHU en alliant un travail rigoureux, utile et efficace avec détente et plaisir. J'ai passé 2 supers stages avec vous.

A toute l'équipe de la RNC. Vous m'avez donné le goût de l'apprentissage, et même fait aimer le neuro, ce n'était pas gagné ! Les 2 années de gardes passées ensemble étaient fantastiques : scanner, DTC, entrées... et aussi, tisanes à 3h du mat', karaoké, soirées mousses, c'était un bonheur de travailler avec vous et maintenant de partager des bières ensemble.

A l'équipe de réa 9, merci de m'avoir fait découvrir votre spécialité si particulière. Merci aussi à mes co-internes, Perrine, Emilie, Cyrielle et Manue, pour les bons moments passés dans notre bureau, et pour être devenues des amies.

A toute l'équipe du BU/DCA, toujours dynamique et au top, il me reste tellement à apprendre à vos côtés, ça va être un vrai plaisir de travailler avec vous.

Aux équipes du SAMU et secours en montagne, travailler dans ce cadre différent est formateur et épanouissant.

Aux équipes des périph. A l'équipe d'Annecy, pour m'avoir accueillie jeune interne, pour m'avoir enseigné les bases de l'anesthésie dans une ambiance chaleureuse, et pour m'avoir montré qu'on pouvait allier ça avec une vie épanouie.

A l'équipe de la réa Chambéry, pour m'avoir fait découvrir la si grande polyvalence de notre métier, et à mes co-internes Lucie et Thomas, c'était un stage riche aussi grâce à vous.

A toutes les équipes des blocs du CHU, pédiatrie, CVT, CMF, ou j'ai passé de bons moments de formation.

Aux patients et aux chirurgiens, pour rendre notre travail possible, même si vous nous menez parfois la vie impossible.

Et bien sûr un grand merci à tous les druides : Nespresso, Krups, Senseo... de nous fournir chaque jour notre dose de potion magique pour qu'on puisse rester des supers héros !

Aux copains internes :

A tous les internes qui sont devenus des amis, compagnons de galères, de montagne, et de soirée ce serait trop long de tout dire mais ces belles rencontres restent le meilleur de mon internat.

A mes co-internes, Robin, merci pour m'avoir trainée puis poussée de la dent, t'assures !, Flo pour ton calme et ta simplicité naturelle, Cyrielle pour les bavardages en voiture en premier semestre et pour toutes tes bonnes idées de sorties, Thomas pour ton calme à toute épreuve et tes soirées toujours réussies, et Cam pour m'avoir si souvent prêté ton nom !,

A la promo du dessous, pour m'avoir acceptée dans leur promo : Manue, Lara, Delph, Clem, Bene, Charlène, P-L, Xav... vous êtes au top.

Aux vieux toujours motiv' pour un apéro le lundi, un restau au village, et pour toujours nous épauler : Perrine, FF, Cloclo (spécial thanks pour la thèse ;)), Marion, Yvo, TTB, Ratat', Lucie, PHM...

Et à tous les autres rencontrés en stage ou en garde : Emilie, Cécile, Gaëtan, Laura, Elo, Anaëlle, Sam, Max, Quentin, Manon, Guillaume...ça donne envie de venir bosser, et pas que !

A ma famille et à mes amis:

A mes grands-parents. A pépé, tu me demandais quand je passerais ma thèse, je suis sûre que tu es avec nous aujourd'hui. A mamy, pour être toujours enthousiaste et intéressée.

A mes parents, pour être mes meilleurs soutiens mais m'avoir toujours laissée libre de réussir ou non, pour m'avoir fait passer une enfance délicieuse, pour m'avoir

appris de belles valeurs qui rendent chaque jour unique et beau, et pour tous les futurs bons moments à venir.

A Rémi. Parce que t'es le meilleur fréro, tout simplement ! Et à Mathias, Noé, Enzo, et Aurélie, c'est chouette une famille !

A Zab et Claude. Quand je serais grande, je voudrais être une « doc » comme vous.

Et à tous mes amis, qui supportent de m'entendre parler de choses incompréhensibles. Je suis chanceuse de vous connaître.

A tous les amis para, pour m'avoir toujours poussée à continuer « mes études », et surtout pour toutes les soirées passées, vous êtes des dingues, c'est tellement bon ! Yves, Agathe & L, Adrien, Gillou, Micka, Chris, Mag :radis salade BRAYAUDDDD !!!

A Marie, pour ces « TMAMAM » qui se sont transformés en de bons restos à Paris, et pour tous les fous rires, soirées... **A Jillian,** comment t'as fait pour passer ta thèse en ANGLAIS ????

A DJo, Manue, Chacha, Lara, copains d'aventures et de bières pour fêter ça, car comme dirais l'autre Con... «Tous les hommes pensent que le bonheur est au sommet de la montagne alors qu'il réside dans la façon de la gravir » et nous, ça, ben on l'a bien compris ! Quand est ce qu'on retourne à cap canaille ;-). Merci pour votre optimisme quotidien.

A la team de Chambé, Marlène, Wiwi, Guigui, Nico. Amis toujours partant pour une ballade sympa en montagne et un génép au sommet, même dans la tempête, ou dans la nuit, ou les 2 en même temps !

A Laurence pour cette NZ qui a un goût de rêve éveillé, et surtout pour les nombreux fous rires.

A AF, Inesse, Laure, Cam, pour avoir partagé des virées en Partner, de la bonne humeur, des soirées à refaire le monde...Toujours happy de vous revoir dans votre pays nordique, à Annecy.

A tous mes colocs de Jean Perrot, la crème de la crème: Nad et les pâtes, Lucky en babouch qui bosse sa thèse, Jo qui a élevé en cachette tous nos moustiques, Julien toujours dispo pour une mousse en terrasse, Alexa, Aurélie, Cam, et Line la coloc d'à côté, c'était génial. Maintenant place aux we de vieux colloc trentenaires.

A mes colocs de Corenc : Gillou, Lapin, Julie, Cécilie, Charlotte, Auria à qui j'essaye de faire croire depuis plus d'un an que « je bosse ma thèse », merci pour votre soutien. Cette maison est un chouette lieu de vie et de partage grâce à vous. Pour changer de la bière du nord, partageons cette fois une coupe pour fêter ça !

A Séb, juste parce que tu es toi. Restons fous tous les deux. Ma vie était belle, elle est devenue magnifique. Le quotidien avec toi est simple et chaque jour une pépite. Et si le temps passe vite, le partager ensemble donne envie d'être à demain.

A Justina, Deméocq, Mr Tanguy, Mr Bonin, et à Marie-Jo : je ne serais pas là sans vous.

SOMMAIRE

Page de présentation	page 1
Liste des enseignants année 2015-2016	page 2
Remerciements	page 7
Sommaire.....	page 13
Index des abréviations	page 15
Résumé en français	page 17
Introduction	page 18
- I. historique.....	page 18
- II. principe de la CEC	page 19
- III. importance de la chirurgie cardiaque de nos jours	page 20
- IV. importance des complications	page 21
- V. rationnel de l'étude	page 23
a) cas du saignement péri-opératoire	page 23
b) fibrinogène, coagulation, inflammation et chirurgie cardiaque...	page 28
Matériel et méthodes.....	page 31
- I. design de l'étude	page 31
- II. déroulement de la chirurgie	page 31

- III. critères de jugement.....	page 33
- IV. méthode statistique	page 34
Résultats	page 36
- I. Inclusions	page 36
- II. Fibrinogène, CRP et saignement	page 37
- III. Fibrinogène, CRP et morbidité post-opératoire	page 43
- IV. Fibrinogène, CRP et mortalité	page 46
Discussion	page 47
- I. Principaux résultats : le saignement post-opératoire	page 47
- II. Résultats secondaires : la morbi-mortalité	page 49
- III. Supplémentation prophylactique systématique en fibrinogène....	page 51
- IV. Limites de l'étude	page 55
- V. Conclusion et perspectives.....	page 57
Conclusion	page 58
Bibliographie.....	page 60
Serment d'Hippocrate	page 64

INDEX DES ABREVIATIONS

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire

ACT : Activated Clotting Time

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

AVK: Anti Vitamine K

CBAG : Coronary Artery Bypass Grafting

CEC: Circulation Extra Corporelle

CGR: Culot de Globules Rouges

CPA : Concentré Plaquettaire d'Aphérèse

Chir : chirurgie

CIA : Communication Inter Auriculaire

CIV : Communication Inter Ventriculaire

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

ECG: ElectroCardioGramme

Echo : échographie

ECLS : Extra Corporeal Life Support

ECMO : Extra Corporelle Membrane Oxygénatrice

FE VG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HTA : Hyper Tension Artérielle

IDM : Infarctus Du Myocarde

INR: International Normalized Ratio

MCP : mélange de concentré plaquettaire

Op : opératoire

PA : Pression Artérielle

PAS : Pression Artérielle Sanglante

PFC : Plasma Frais Congelé

Plq : plaquettes

RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu

RP : Radio Pulmonaire

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

TCA: Temps de Céphaline Activée

TEG : Thromboelastography

TP: Taux de Prothrombine

TRALI : transfusion-related acute lung injury

UDPB : Universal Definition for Perioperative Bleeding

VD : Ventricule Droit

VG: Ventricule Gauche

RESUME

INTRODUCTION :

Le saignement post-opératoire reste une complication majeure de la chirurgie cardiaque. La relation entre la fibrinogénémie préopératoire et ce saignement a été peu étudiée, et son lien avec les processus inflammatoires préopératoires non pris en compte.

MATERIEL ET METHODES :

Le but de cette étude observationnelle était de rechercher l'existence d'un lien entre le taux de CRP ou de fibrinogène préopératoires et saignement en chirurgie cardiaque. Un objectif secondaire était la recherche d'un lien entre fibrinogénémie préopératoire élevée et morbi-mortalité post-opératoire. Les patients opérés en chirurgie cardiaque programmée au CHU de Grenoble en 2015 ont été inclus. Ils ont bénéficié d'une prise en charge standardisée et les données ont été recueillies à partir d'une base de données prospective systématisée.

RESULTATS :

359 patients ont été inclus. La fibrinogénémie préopératoire était corrélée avec le saignement à H+12 ($r=-0,134$ [-0,235 ; -0,031] $p=0,011$) et à H+24. On retrouvait une corrélation entre les taux de fibrinogène et de CRP préopératoires ($r=0,375$ $p<0,0001$), mais la CRP, elle, ne permettait pas de prédire le saignement. Lorsque le fibrinogène était élevé (supérieur à 4 g/L), le saignement à H6 ($p=0,008$) et à H12 ($p=0,001$) était significativement plus faible.

Plus de transfusions de CGR étaient observées dans le groupe fibrinogène haut ($p<0,05$), mais pas plus de plaquettes ($p=0,91$) ni de PFC ($p=0,12$), ce qui était à rapporter à des taux préopératoires significativement plus bas d'Hb ($p<0,001$) et d'Ht ($p<0,001$). En analyse multivariée, en ne tenant compte que des saignements significatifs supérieurs à 600mL, la valeur élevée de la fibrinogénémie pré-op n'apparaissait plus comme protectrice du risque d'hémorragie (OR= 0,71 ; $p=0,40$). Le fibrinogène élevé se compliquait aussi de plus de décès (3,7%) que le fibrinogène bas (0,4% $p=0,015$), et ce résultat était retrouvé en analyse multivariée en tenant compte de l'Euroscore (OR=9,05 $p=0,05$).

DISCUSSION :

Une fibrinogénémie préopératoire élevée semble protectrice, dans de faibles proportions, du saignement post-opératoire, ce qui avait déjà été évoqué dans certaines études, mais elle semble aussi se compliquer d'une augmentation de la mortalité, peut-être par son lien étroit avec les processus inflammatoires. Cela mériterait d'être précisé par des études prospectives de plus grandes échelles.

Mots clés : *fibrinogène, CRP, chirurgie cardiaque, pertes sanguines post-opératoires, morbidité, mortalité, inflammation.*

INTRODUCTION

I. HISTORIQUE :

La chirurgie, art de guérir par les mains, remonte à l'âge de pierre, où l'on pratiquait déjà des craniotomies.

Elle connut un grand essor au XIX^{ème} siècle, avec la découverte de l'asepsie (années Pasteur), et de l'anesthésie générale (à l'Ether, 1849 en France).

L'évolution des techniques chirurgicales à proprement parlé, mais aussi des supports techniques (seringues, aiguilles creuses, brassards à tension..) et médicaux associés (transfusions, ventilation mécanique, curares...) a progressivement conduit vers l'ère moderne de la chirurgie, permettant des chirurgies certes de plus en plus lourdes, mais aussi de plus en plus contrôlées.

La première chirurgie cardiaque est assez récente puisqu'elle remonte au 9 septembre 1896 à Francfort. Elle consista en une suture d'une plaie du VD par le Dr Ludwig Rehn, sur un jeune ayant reçu un coup de couteau [1-2]. Il renouvela de nombreuses fois son geste et obtint des taux de survie de 40%, bien supérieurs aux 10% de l'époque, observés en cas d'abstention thérapeutique [3, 4]

La chirurgie cardiaque était initialement une chirurgie à cœur fermé battant : ligature de canal artériel, commissurotomie mitrale post RAA (CBailey, 1948)... Elle se heurtait à divers problèmes, notamment la nécessité d'arrêter le cœur pour travailler avec précision. Les premières chirurgies à cœur arrêté furent réalisées sous hypothermie et de brève durée, de l'ordre de quelques minutes seulement, le temps de fermer une CIA ou une CIV. Le cœur était rapidement remis en activité, avant que des dommages irréversibles ne surviennent au cerveau.

Suivi ensuite le premier succès de chirurgie sous CEC avec Gibbon en 1953 (fermeture CIA). La technique se développa progressivement et on passa de la circulation croisée de LILLEHEI de 1954, à la CEC avec membrane oxygénatrice, circuit à usage unique anticoagulé et réservoir, que l'on connaît aujourd'hui. C'est cette évolution et amélioration des techniques de CEC qui ont permis l'essor de la chirurgie cardiaque.

Ainsi se sont développés les remplacements valvulaires (épidémies de RAA), les pontages coronariens et plus récemment la greffe cardiaque (Barnard 1967), ou l'implantation de cœur artificiel.

L'apport de la CEC permet également la réalisation de chirurgies « non cardiaques » comme le remplacement d'une partie de l'aorte dans les dissections, ou de certaines chirurgies pulmonaires complexes... qui ne seraient pas possibles sans arrêt circulatoire.

II. **PRINCIPE DE LA CEC :**

La CEC est maintenant une technique standardisée.

Elle est là à la fois pour remplacer la pompe cardiaque et permettre l'arrêt du cœur le temps de la chirurgie, mais aussi pour assurer le rôle d'hématose le temps du shunt pulmonaire.

L'adjonction de réservoirs permet un contrôle des pertes sanguines peropératoires.

La CEC chirurgicale est en général implantée dans les veines caves pour les canules veineuses et dans la racine de l'aorte pour la réinjection. Une canule d'aspiration supplémentaire se draine également dans le bocal de la CEC et permet la remise en circulation des pertes sanguines per op (reflux des veines pulmonaires...).

Le drainage sanguin est donc assuré par des canules veineuses qui vont du patient jusqu'au réservoir de CEC. Ce drainage se fait par la pesanteur.

La réinjection elle, est assurée par un système de pompes (occlusives à galets) qui permet au sang de passer du réservoir de CEC jusqu'au patient par l'intermédiaire de canule.

L'ensemble de ce système reste malgré tout non physiologique et est source de complications spécifiques, comme par exemple le déclenchement d'une réaction inflammatoire importante [5]

III. IMPORTANCE DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE DE NOS JOURS :

De nos jours, plus de 42000 chirurgies cardiaques sont réalisées tous les ans en France [6] pour un coût estimé à 506,24 millions d'euros [7]. La prise en charge « d'un patient en chirurgie cardiaque est une prise en charge lourde qui doit être assurée par une équipe médicale spécifique pluridisciplinaire » [8]. Elle est de plus en plus codifiée et contrôlée, mais la chirurgie cardiaque reste toujours une chirurgie à haut risque [9].

IV. IMPORTANCE DES COMPLICATIONS :

Ainsi, bien qu'aucune donnée exhaustive sur la morbi-mortalité de la chirurgie cardiaque ne soit disponible, on évalue la mortalité hospitalière à 2,0 % pour les pontages coronariens isolés et 4,4 % pour la chirurgie valvulaire [10].

En plus de la mortalité, les principales complications en chirurgie cardiaque sont représentées par : [11 ; 12]

- Les complications cardio-vasculaires :

°IDM post-opératoire

°Trouble du rythme ou de conduction post-op : ACFA...

°Défaillances circulatoires nécessitant amines ou assistance

°Dissection aortique post-op

- Les complications hématologiques :

°Saignement et transfusion

°Reprises chirurgicales

- Les complications générales :

°AVC

°Dégradation de la fonction rénale

- Les complications digestives (hémorragie, ischémie, cholécystite...)
- Les problèmes respiratoires : atélectasies, infections, SDRA...
- Les infections : médiastinites, endocardites...
- Les douleurs : aiguës et chroniques [12]

Des facteurs de risques de complications ont été identifiés. Ces sont :

- des facteurs individuels :

° liés aux antécédents généraux du patient et à ses comorbidités: âge supérieur à 60 ans, sexe féminin, bronchopneumopathie chronique, artériopathie périphérique, troubles neurologiques, fonction rénale défaillante, endocardite active, état préopératoire critique.

° ou liés à ses antécédents cardiaques: angor instable, insuffisance cardiaque gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG] < 50 %), infarctus du myocarde récent, hypertension artérielle pulmonaire, antécédents de chirurgie cardiaque. [13]

- des facteurs liés à la chirurgie :

° Intervention en urgence (les urgences vraies représentent 6,3 % des interventions chirurgicales, les urgences différées 14,5 % et les ré-interventions 7,0% [6])

° chirurgie cardiaque mixte (coronaire + valvulaire)

° chirurgie sur l'aorte thoracique

° rupture septale post-infarctus.

Ainsi, des scores ont été développés pour permettre de prédire le risque opératoire des patients (Euroscore 1, Euroscore 2, Parsonnet, CARE score, TU...) et de nombreuses recommandations ont été éditées afin de tenter de réduire l'incidence de ces complications.

Le patient qui doit être opéré en chirurgie cardiaque de manière programmée bénéficie donc d'un bilan étendu permettant d'évaluer au mieux ses risques et de les contrôler dans la mesure du possible. Il peut ainsi en être informé, et la décision d'annuler la chirurgie peut être prise en cas de balance défavorable.

Sur le plan infectieux, la prise en charge passe du diagnostic d'infections latentes (par ECBU, RP, orthopantomogramme préopératoires), au traitement (par traitements d'abcès dentaires, de contamination urinaire, douche bétadinée, antibioprophylaxie systématique) et elle permet de diminuer les risques d'infections nosocomiales. [14]

Sur le plan cardiologique, l'évaluation du patient par écho et ECG est systématique en pré-op. Elle doit permettre l'équilibration et l'adaptation des traitements (introduction des statines, relais des AVK...). La surveillance cardiovasculaire se poursuit pendant l'intervention avec un monitoring rigoureux (SWANN, PA invasive, mesure de débit cardiaque ou de CEC...) permettant d'adapter au mieux l'anesthésie (introduction de drogues vasopressives ou inotropes...) tout au long de la chirurgie.

V. **RATIONNEL DE L'ETUDE :**

a) CAS DU SAIGNEMENT PERI-OPERATOIRE :

Le saignement péri-opératoire constitue une des complications majeures de la chirurgie cardiaque. La définition d'un saignement anormal en chirurgie cardiaque varie beaucoup d'une étude à l'autre. C'est pourquoi une définition précise, qualifiée d'universelle (UDPB), a été proposée récemment, et a définie 5 catégories de pertes sanguines allant d'insignifiante à massive. (Rannucci).

Bleeding definition	Sternal closure delayed	Postoperative chest tube					Cryoprecipitate	PCCs	rFVIIa	Reexploration/tamponade
		blood loss within 12 hours (mL)	PRBC (units)	FFP (units)	PLT (units)					
Class 0 (insignificant)	No	<600	0*	0	0	No	No	No	No	
Class 1 (mild)	No	601-800	1	0	0	No	No	No	No	
Class 2 (moderate)	No	801-1000	2-4	2-4	Yes	Yes	Yes	No	No	
Class 3 (severe)	Yes	1001-2000	5-10	5-10	N/A	N/A	N/A	No	Yes	
Class 4 (massive)	N/A	>2000	>10	>10	N/A	N/A	N/A	Yes	N/A	

UDPB, Universal definition for perioperative bleeding; *PRBC*, packed red blood cells; *FFP*, fresh frozen plasma; *PLT*, platelet concentrates; *PCCs*, prothrombin complex concentrates; *rFVIIa*, recombinant activated factor VII; *N/A*, not applicable. *Correction of preoperative anemia or hemodilution only; the number of PRBCs used should only be considered in the UDPB when accompanied by other signs of perioperative bleeding.

Le saignement péri-opératoire est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité [15 ; 16]

Un saignement important est associé à une augmentation:

- de la mortalité
- des transfusions
- des reprises chirurgicales
- des infections post-opératoires [15]
- des complications thrombo-emboliques (AVC)
- de la survenue d'insuffisance rénale
- des durées de ventilation ou de séjours...
- du coût de l'hospitalisation [17]

La complication « transfusion », bien qu'étroitement liée au saignement, est, elle aussi, un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité en chirurgie cardiaque. La mortalité observée est jusqu'à 8 fois plus élevée s'il y a transfusion, et ce quelle que soit la cause et la qualité (PFC, plq, CGR) de la transfusion [18]. Quant à la morbidité spécifique des transfusions, elle est représentée là encore, par une augmentation des complications thrombo-emboliques (infarctus du myocarde, thromboses veineuses profondes, AVC..), de la survenue d'insuffisance rénale ou d'infections, par un risque de transmissions d'agents infectieux (prion, VHC, bactéries..), et par

des problèmes d'immunisations (hémolyse, TRALI, SDRA...), [17] pouvant être gravissimes [19]. Le coût des PSL consommés pour ces transfusions est lui aussi important puisqu'on considère que 15% [20] à 20% [17].de l'ensemble du pool de PSL sont utilisés dans le cadre de cette seule activité de chirurgie cardiaque.

Des facteurs de risque spécifiques ont là aussi été identifiés : [17]

Ce sont des facteurs de risque liés au patient :

- traitement préopératoire par anticoagulant, influence encore majorée en cas de chirurgie en urgence
- anomalie des plaquettes du fait des traitements préopératoires par anti-agrégants plaquettaires, en dehors de l'aspirine
- thrombopénie <50 000
- Insuffisance rénale pré-op
- Taux de fibrinogène péri-opératoires [21]

Et liés à la chirurgie :

- complication chirurgicale (défaut d'hémostase chirurgicale, plaie...) [11]
- hypothermie pendant l'intervention
- l'utilisation de la CEC par hémodilution, activation de la coagulation par le système de contact sur les surfaces du circuit de CEC
- la durée de CEC
- le chirurgien [22] et la technique utilisée (exemple : risque supérieur si auto-suture de valve aortique que si suture chirurgicale) [23]
- La chirurgie urgente
- Type de chirurgie : double pontage mammaire > simple pontage saphène

On remarque que la plupart de ces facteurs ne sont pas modifiables (type de chirurgie, traitement anticoagulant...).

Concernant la transfusion, conséquence directe d'un saignement important, là encore les facteurs de risques identifiés apparaissent comme non modifiables (sexe féminin, petite taille, diabète ou insuffisance rénale pré-op, anémie pré-opératoire, chirurgie urgente ou redux ...) [23 ; 24]

Dans le but de réduire au maximum l'importance du saignement et des transfusions, des recommandations ont été éditées [25 ; 26]

En pré-opératoire :

- Identification des patients à hauts risques (sexe féminin, personne de petite taille, âge...)
- relais des anticoagulants
- arrêt de certains anti-agrégants
- diagnostic d'une coagulopathie pré-existante (maladie VWF, thrombopénie < 50 000...)
- restauration d'une hémoglobine convenable par traitement par Fer/ EPO

En per op :

- Utilisation systématique d'anti-fibrinolytique per-op (état d'hyperfibrinolyse engendré par l'activation de la coagulation au contact des canules de CEC)
[11]
- monitoring de l'héparinothérapie par ACT en per-op
- antagonisation de l'héparine en fin de procédure par protamine

- surveillance continue de la température corporelle du patient et sortie de pompe en normothermie
- diminution des volumes de priming et choix de la taille du circuit de CEC selon le volume du patient
- utilisation par le chirurgien d'agents hémostatiques locaux (Bioglue ©...)

En post op :

- réintroduction protocolée des traitements anticoagulants et antiagrégants
- seuils transfusionnels « élargis » : pas de transfusion au-delà de 10g, transfusion si < 6g...

La surveillance de la coagulation revêt donc un caractère fondamental.

Les tests d'hémostase quantitatifs standards sont bien-sûr utilisés (TP, TCA, fibrinogène), et cela quelque-soit l'étape de prise en charge du patient. Cependant TP (ou INR) et TCA n'apparaissent pas comme prédictifs du risque de saignement ou de transfusion. De plus leur analyse par le laboratoire requiert un temps important, parfois non disponible selon l'urgence de la décision.

La surveillance plus rapprochée de la coagulation, notamment en per-op et post-opératoire immédiat utilise donc d'autres analyses [27]. Elle se base sur la réalisation de tests qualitatifs et fonctionnels. Elle est rendue possible par l'utilisation de biologie déportée et consiste en la réalisation de mesures directes et globales des processus thrombotiques par thromboélastométrie. (ROTEM®, TEG, ACT). Elle permet ainsi une adaptation plus rapide et plus ciblée des thérapies [17]. Elle fait finalement elle aussi partie de la surveillance de routine du patient de chirurgie cardiaque hospitalisé. Elle n'est cependant pas réalisable en routine en préopératoire, et ne

permet pas non plus de prédire le saignement, mais uniquement d'adapter au mieux, à l'instant t, les traitements utilisés dans le cadre de la prise en charge d'une hémorragie.

En dépit de l'application de toutes ces bonnes pratiques, saignement et transfusions restent des complications majeures et fréquentes en chirurgie cardiaque. Peu de facteurs prédictifs en préopératoire restant modifiables, nous nous sommes intéressés de plus près, au cas du fibrinogène.

b) FIBRINOGENE, COAGULATION, INFLAMMATION ET CHIRURGIE CARDIAQUE :

On sait que le contact du sang avec le circuit de la CEC est responsable de l'activation du système de contact et donc de la coagulation [11 ; 28]. Un état d'hyperfibrinolyse se produit et le fibrinogène est consommé. L'hypofibrinogénémie se complique alors d'un auto-entretien des processus hémorragiques [29]. Des études ont suggéré que les taux de fibrinogène post-opératoires seraient directement corrélés avec l'importance du saignement. Seules quelques petites études l'ont également recherché pour le fibrinogène pré-opératoire. [30 ; 31;32] La plupart de ces études sont de faible puissance, les résultats contrastés [33] et le lien lorsqu'il est retrouvé est lui aussi faible [34]. De plus le lien entre fibrinogénémie post-opératoire isolée et saignement apparait, lui certes comme significatif mais peut s'expliquer simplement par la consommation du fibrinogène lors des processus hémorragiques [21]. Cependant, certains auteurs ont proposé d'apporter systématiquement du fibrinogène au patient afin de limiter le saignement. La quantité de fibrinogène apportée pouvant être guidée par la réalisation d'une mesure de

thromboélastométrie [17 ; 35].ou définie de manière empirique et réalisée lorsque la fibrinogénémie passe sous le seuil des 2g/l. [11] Cette administration raisonnée ne semble pas, selon ces auteurs, se compliquer d'une augmentation des phénomènes thrombotiques, mais là encore il manque des données puissantes pour l'affirmer [36 ; 37].

De plus le fibrinogène n'est pas seulement un élément de la coagulation. Ses taux peuvent être augmentés de manière significative en cas de processus inflammatoire mais aussi chez les patients tabagiques, infectés, et fonction de leur âge, poids, ou sexe [38].

Et il ne faut pas oublier que fibrinogène et inflammation sont aussi reconnus depuis longtemps comme des facteurs de risque cardio-vasculaire majeurs et indépendants [39-42]

De la même manière que la coagulation est activée par le contact du sang avec la CEC, on constate une activation du complément et le déclenchement d'une réaction inflammatoire importante par l'organisme [5]. Cette réaction inflammatoire néfaste est la cible de diverses thérapies. Les corticostéroïdes ont longtemps été utilisés en ce sens [42 ; 43]. Des travaux de recherche sont en cours pour identifier de nouvelles molécules [44], c'est le cas par exemple des statines, ou du Bb15-42 (molécule issue de la fibrinolyse).

La CRP, est un témoin de l'inflammation. Mais son augmentation n'est là encore, pas spécifique, et on en retrouve des taux élevés en cas de cancer, ou lorsque le patient est fumeur [45]. Comme le fibrinogène, la CRP élevée, est reconnue comme étant un facteur de risque du cardio-vasculaire [46-48]. Dans le

cadre de la chirurgie cardiaque, cette CRP élevée est même considérée comme prédictive de la survenue de complications comme l'ACFA [49]

Finalement, CRP et fibrinogène sont deux marqueurs non spécifiques dont les taux augmentent en cas de processus inflammatoire. Ils font tous les deux partis d'une même chaîne de réaction de l'organisme face à des agressions diverses, et sont des témoins majeurs et reconnus du risque cardio-vasculaire global des patients.

La réaction inflammatoire, dont ils sont le témoin, est elle-même responsable d'une anémie. L'existence de cette anémie pourrait expliquer qu'une étude retrouve que l'élévation du fibrinogène préopératoire est associée à une diminution du saignement mais paradoxalement à une augmentation de la transfusion de globules rouges [50].

Le but de cette étude était de rechercher l'existence d'un lien entre CRP et fibrinogène pré-opératoires et saignement post-opératoire en chirurgie cardiaque programmée, et également de rechercher l'existence d'un lien avec un saignement considéré comme significatif (s'il existait), selon la définition récente de Ranucci. Un objectif secondaire était la recherche d'un lien entre un fibrinogène préopératoire élevé et la morbi-mortalité post-opératoire, et en particulier la morbidité transfusionnelle.

MATERIEL ET METHODE

I. DESIGN DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au CHU de Grenoble. Tous les patients opérés en 2015 d'une chirurgie cardiaque programmée réalisée sous CEC (chirurgie valvulaire ou de pontage) et ayant bénéficié d'un dosage de fibrinogène pré-opératoire ont été inclus. Les patients qui étaient opérés en urgence ou pour la pose d'une assistance gauche étaient exclus. Les données administratives, les antécédents médicaux du patient et les scores de risques pré-opératoires, les données sur la chirurgie, sur les suites en réanimation et pendant le séjour post-opératoire ont été recueillies à partir d'une base de données prospective de chirurgie et d'anesthésie cardiaque. Les données du bilan pré-opératoire ont été retrouvées par étude des dossiers papiers des patients.

II. DEROULEMENT DE LA CHIRURGIE :

Les patients bénéficiaient d'une prise en charge standardisée.

Tous les patients ont été opérés sous circulation extracorporelle avec une hypothermie modérée à 33°C. Le priming ainsi que le remplissage peropératoire étaient réalisés par Isovandine®. Le débit de CEC était fixé à 2,2 l/min/m² de surface corporelle. La protection myocardique était obtenue par cardioplégie froide antérograde et associée parfois à une cardioplégie rétrograde. La cardioplégie était composée soit : de cristalloïde (Plégisol®) utilisé seul, soit de Plégisol mélangé avec le sang artériel de la circulation extracorporelle, avec un rapport de 1 pour 4.

L'induction et l'entretien de l'anesthésie étaient standardisés et obtenus par anesthésie intraveineuse à objectif de concentration à l'aide de rémifentanil et de

propofol. Une curarisation était utilisée pour faciliter l'intubation à une dose de 0,15 mg/kg. Une administration supplémentaire de curare était réalisée avant le déclampage aortique.

L'anticoagulation était obtenue par l'injection d'une dose de 300 UI/kg d'héparine, des réinjections étaient utilisées pour maintenir un ACTII (Activated clotting time, Medtronic ®) > 400 sec. Les ACTII étaient répétés pendant la chirurgie toutes les 30 minutes et des ré injections d'héparine étaient réalisées si nécessaire. La dose d'héparine était neutralisée après la fin de la CEC par un nombre d'unités de protamine identique à la dose d'héparine initiale, et ce quelle-que soit la durée de la chirurgie et le temps écoulé depuis de la dernière injection d'héparine. Le contrôle de l'efficacité de la neutralisation de l'héparine était réalisé par une mesure de l'ACTII.

La prévention du saignement péri-opératoire était réalisée par l'injection avant l'incision, d'une dose de charge de 15 mg/kg d'acide tranéxamique en 30 minutes, et suivie par une injection pendant toute la durée de l'intervention d'une perfusion continue de 2 mg/kg/h. Durant la CEC, le sang péricardique était récupéré directement dans la CEC. Après la fin de la CEC, le sang résiduel de cette CEC était systématiquement traité par un appareil de récupération du sang (Sorin) et ré-administré au patient en fin d'intervention.

Durant la CEC, une hémoglobine supérieure à 70 gr /L était considérée comme satisfaisante. La transfusion de facteurs de coagulation et de concentré plaquettaire (CP) était décidée en cas de saignement non chirurgical et d'anomalie du thromboélastogramme (TEG). La transfusion de concentré globulaire (CG), de plasma frais congelé (PFC) et de CP a été relevée de manière systématique, pendant la chirurgie, en réanimation et à la fin du séjour.

Le saignement postopératoire a été évalué par mesure des pertes sanguines cumulées par les drains médiastinaux et pleuraux à la 3^e, 6^e, 12^e et 24^e heure postopératoire.

Les principales données issues du bilan biologiques qui ont été étudiées étaient :

- En préopératoire : le fibrinogène plasmatique, l'INR et le temps de céphaline activé, l'hémoglobine, la créatinine et la protéine C-réactive.
- En peropératoire, l'hématocrite de début et de fin de CEC
- En postopératoire : le pic de créatinine et de troponine

L'adaptation des traitements des patients était réalisée conformément aux recommandations de bonne pratique. En préopératoire, l'aspirine était maintenue jusqu'à la veille de la chirurgie. Le clopidogrel était arrêté 5 jours avant l'intervention, les anti-vitamines K et les NACO étaient également arrêtés 5 jours avant avec un relais par héparine calcique si nécessaire.

III. CRITERES DE JUGEMENT :

L'objectif principal de cette étude était de rechercher l'existence d'une relation entre le taux de fibrinogène et CRP préopératoires et le volume du saignement postopératoire mesuré à H+3, H+6, H+12 et H24 à partir de l'arrivée en réanimation.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher :

- un lien entre taux de CRP et taux de fibrinogène préopératoire (supposé exister en raison la relation étroite entre ces deux molécules et syndrome inflammatoire)

- une relation entre TCA et TP pré-op et saignement à la 24^{ème} heure.
- les facteurs associés à un saignement significatif défini comme un saignement supérieur à 600 ml à la 24[°] heure (âge, poids, taille, sexe, durée de la CEC, hypothermie per CEC, type de chirurgie, volume du priming, dose d'héparine, hémoglobine et créatinine préopératoires, CRP, TP, TCA et fibrinogène préopératoires, traitement par anticoagulant ou anti agrégant en préopératoires).
- une relation entre taux élevé de fibrinogène pré-opératoire (défini par un taux > 4g/L) et les complications postopératoires suivantes: saignement, transfusions de produits sanguins labiles, insuffisance rénale aiguë, taux de troponine, bas débit postopératoire pendant plus de 3 heures (index < 2 l/min/m²), utilisation des inotropes, reprise chirurgicale, survenue d'ACFA, et mortalité hospitalière.

IV. METHODE STATISTIQUE :

Les résultats sont exprimés en moyenne plus ou moins un écart-type. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative. Une régression linéaire simple a été utilisée pour rechercher la relation entre le TP, le TCA, le Fibrinogène et le saignement à la 24[°] heure.

Un saignement anormal a été défini comme un saignement supérieur à 600 ml à la 24[°] heure.

Les facteurs associés au saignement ont été analysés en univariée. Les facteurs corrélés au saignement en univariée ont été introduit dans une régression logistique.

L'impact d'un taux élevé de fibrinogène sur les complications postopératoires a été recherché par test t pour les données quantitatives et du CHI-2 pour les données qualitatives. La relation entre un taux élevé de fibrinogène et la mortalité a été recherchée par du CHI-2 ; le caractère indépendant de cette relation a été recherché par une relation régression logistique utilisant soit l'EuroSCORE logistique, soit l'EuroSCORE 2.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Medcalc (MedCalc for Windows, version 12.5, Ostend, Belgium)

RESULTATS

I. INCLUSIONS :

Les 916 dossiers de 2015 du service de réanimation cardio-vasculaire et thoracique ont été revus systématiquement. 472 patients ne correspondaient pas aux critères d'inclusions (patients hébergés dans le service, patients opérés en urgence, patients inscrits sur liste de greffe, patients ayant bénéficié d'un consultation d'anesthésie mais non opérés, patients hospitalisés en réanimation mais sans prise en charge chirurgicale...). Pour 85 patients qui étaient incluables, les valeurs de fibrinogénémie pré-opératoire n'étaient pas disponibles. Finalement l'étude a porté sur l'analyse de 359 dossiers.

Les caractéristiques préopératoires de la population sont représentées dans le tableau 1.

	Médiane [intervalle inter quartile]
Age (années)	66 [59; 75]
Euroscore 2	2,56 [1,10; 3,02]
Poids (kg)	77 [67;85]
Taille (cm)	167 [161;175]
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$)	96 [75;103]
Hémoglobinémié (g/dL)	13,6 [12,6; 14,8]
Hématocrite (en %)	38,6 [36,0; 42,0]
Fibrinogénémié (g/L)	3,8 [3,1; 4,2]
CRP (mg/L)	6,8 [1,3; 5,4]
FEVG (en %)	62 [60; 70]
Fibrinogène (g/L)	3,8 [3,1 ; 4,2]

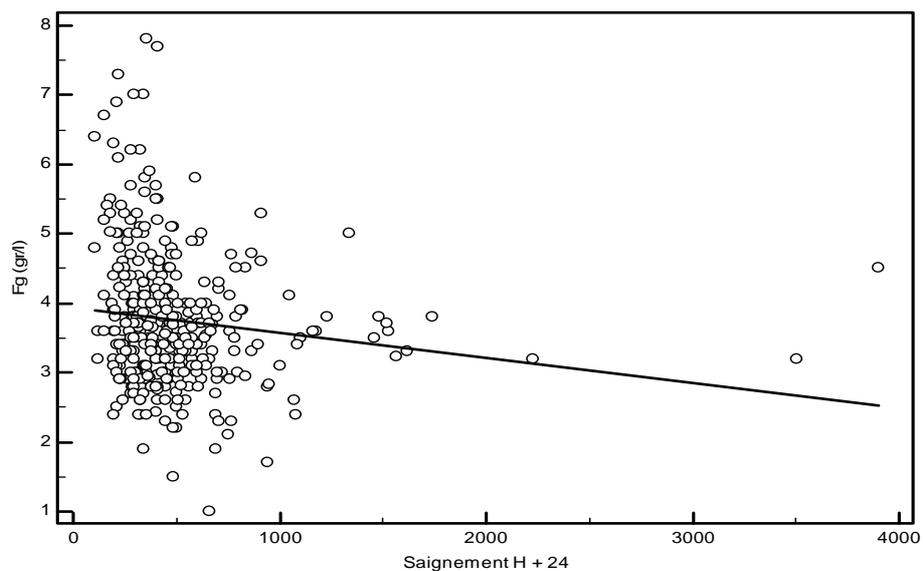
Type de chirurgie	
Coronaire	170
Valvulaire	110
Combinée	31
Aorte thoracique	38
Autre	10

Tableau 1 : caractéristiques préopératoires de la population étudiée

II. FIBRINOGENE, CRP ET SAIGNEMENT :

Le taux de fibrinogène pré-opératoire était statistiquement corrélé avec l'importance du saignement post-opératoire à H+12 ($p= 0,011$) et à H+24 ($p= 0,001$), mais cette corrélation était faible avec respectivement $r = -0,134 [-0,235 ; -0,031]$ et $-0,170 [-0,269 ; -0,068]$.

Cela est modélisé par le graphique 1.

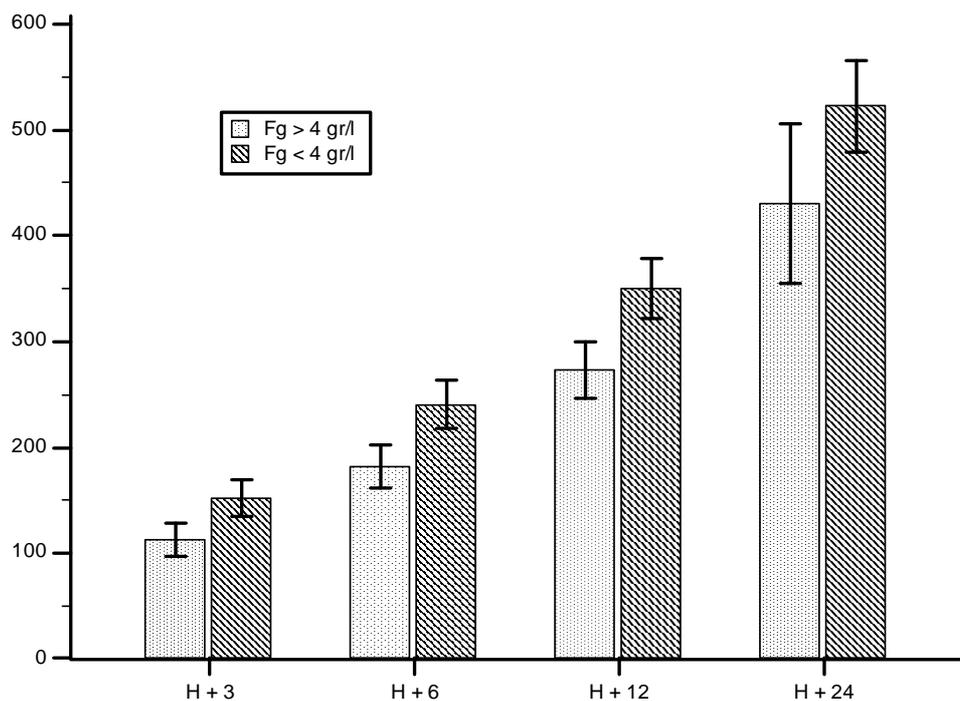


Graphique 1 : corrélation fibrinogène et saignement (mL) à H+24

Sur les 359 patients, 108 avaient un taux de fibrinogène pré-opératoire élevé (>4g/L), 251 avaient un taux normal ou bas (<4g/L).

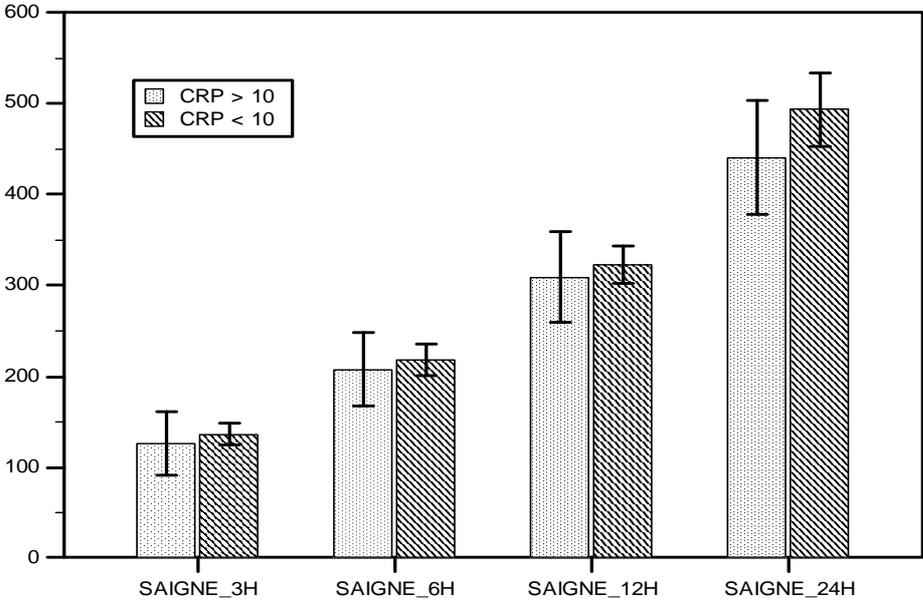
Le saignement était significativement plus faible lorsque le fibrinogène était supérieur à 4 g/L que lorsqu'il était inférieur à 4g/L :

- à la sixième heure ($p = 0,008$), à la douzième heure ($p = 0,001$) et la vingt-quatrième heure ($p = 0,029$)
- mais pas à la troisième heure ($p = 0,45$) (graphique 2).



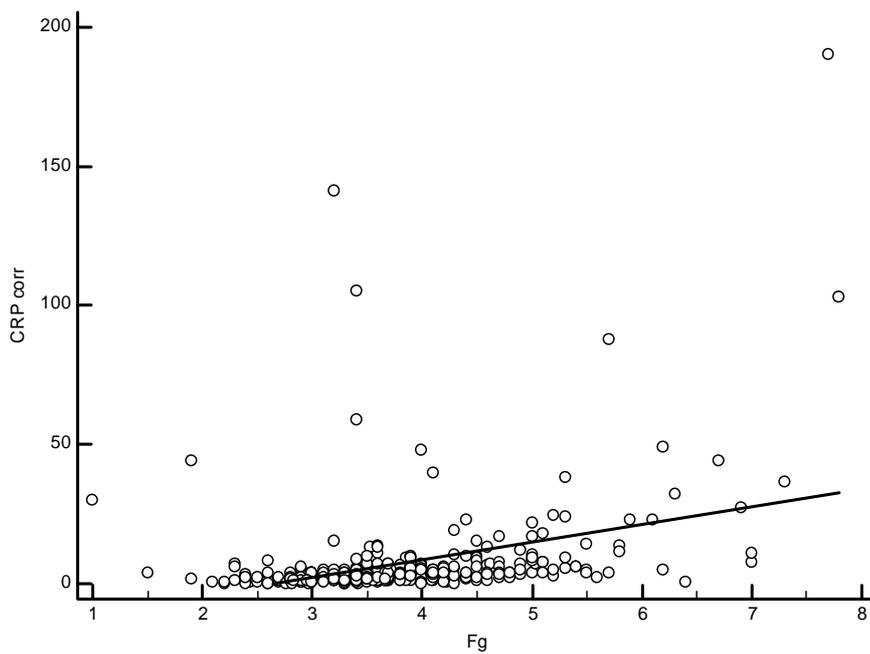
*Graphique 2 : volumes des saignements post-op
en fonction des taux haut ou bas de fibrinogène pré-op.*

Aucune différence significative de saignement n'a été retrouvée aux 4 temps étudiés en fonction de la CRP préopératoire (graphique 3).



Graphique 3 : volumes des saignements post-op, en fonction du taux de CRP pré-op

On retrouvait une corrélation significative entre CRP et fibrinogène pré-opératoire ($r=0,375$ [$0,281$; $0,462$] $p<0,0001$). Cette corrélation était faible, comme l'illustre le graphique 4.



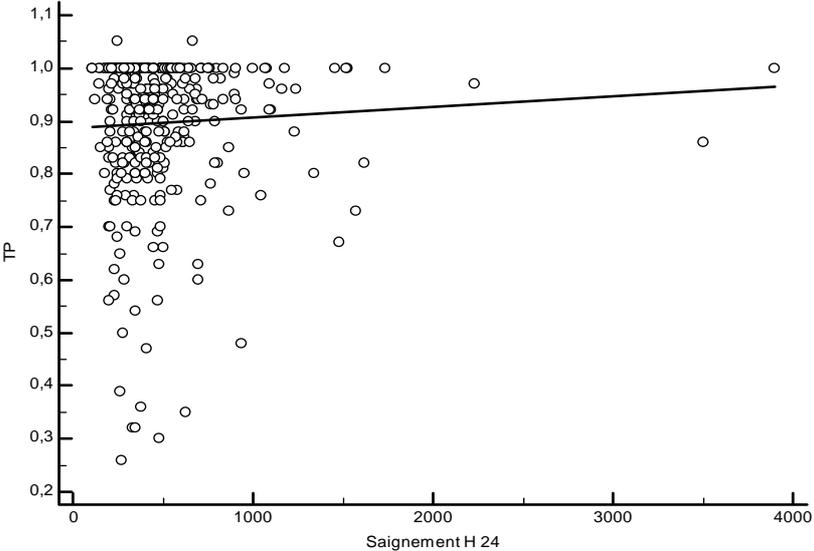
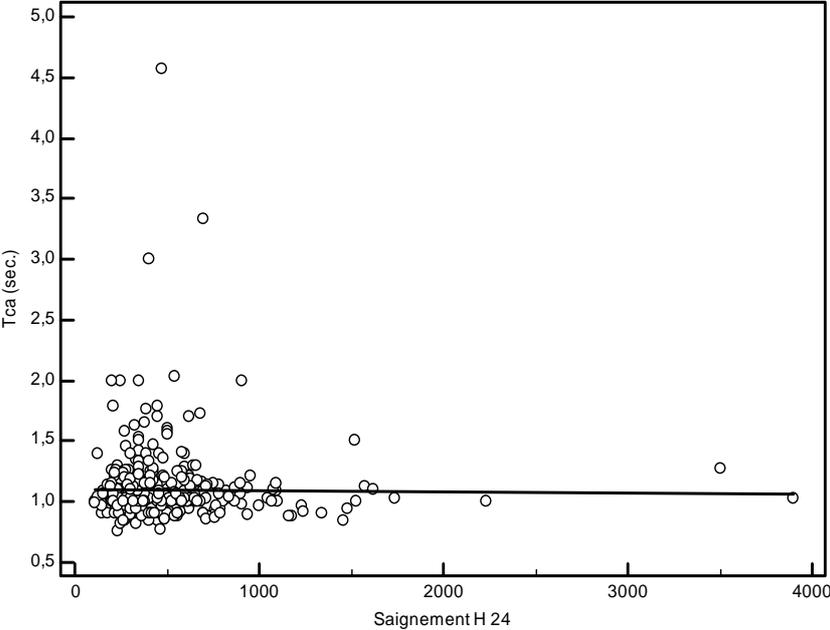
Graphique 4 : corrélation entre CRP et fibrinogène pré-op

L'analyse du saignement après régression logistique, en prenant en compte les saignements $> 600\text{mL}$ après 24h, retrouvait que seule la prise d'anti-agrégants en préopératoire était associée au saignement (Tableau 2).

Saignement	Univariée			Multivariée		
	≤ 600 ml	> 600 ml	P	Odds ratio	IC 95	P
Age (an)	69 ± 12	70 ± 12	0,24			
Sexe féminin	32,3 %	17,9 %	<0,0001	0,71	0,29-1,70	0,44
Poids (kg)	76± 18	77 ± 18	0,20			
Taille (cm)	167±16	169±14	0,5			
Antiagrégant préop	40 %	66 %	0,0002	2,5	1,23-5,06	0,012
Anticoagulants préop	17 %	12 %	0,36			
Chirurgie valvulaire	51,1 %	35,1 %	0,015	0,70	0,33-1,57	0,36
Durée de la CEC (min)	107 ± 90	97 ± 33	0,39			
T° per CEC (°C)	32,6 ± 1,2	32,7 ± 1,2	0,32			
Volume priming (mL)	1247±109	1276±108	0,05	1,00	0,99-1,00	0,40
Dose héparine (UI)	31700±7928	30100±6578	0,095	1,00	0,99-1,01	0,96
Hémoglobine préop (gr/L)	135 ± 18	140 ± 14	0,02	1,14	0,90-1,44	0,28
Créatinine préop (µmol/L)	94 ± 57	102 ± 96	0,36			
TP préop %.	89 ± 13	90 ± 13	0,75			
TCA préop (sec)	1,08 ± 0,20	1,10 ± 0,32	0,54			
Fibrinogène > 4 gr	32,6 %	20,3 %	0,04	0,71	0,33-1,56	0,40
CRP > 10 mg/L	13,4 %	15,8 %	0,60			

Tableau 2 : analyse des facteurs associés un saignement important

Le bilan de coagulation pré-opératoire standard représenté par le TP et le TCA ne permettait pas de prédire le saignement post-opératoire à H24 d'une chirurgie cardiaque (graphique 5).



Graphique 5 : corrélation entre TCA et TP pré-opératoire et saignement à H24.

III. FIBRINOGENE, CRP ET MORBIDITE POST-OPERATOIRE :

Les résultats concernant le lien entre fibrinogénémie pré-opératoire et morbidité péri-opératoire sont présentés dans le tableau 3.

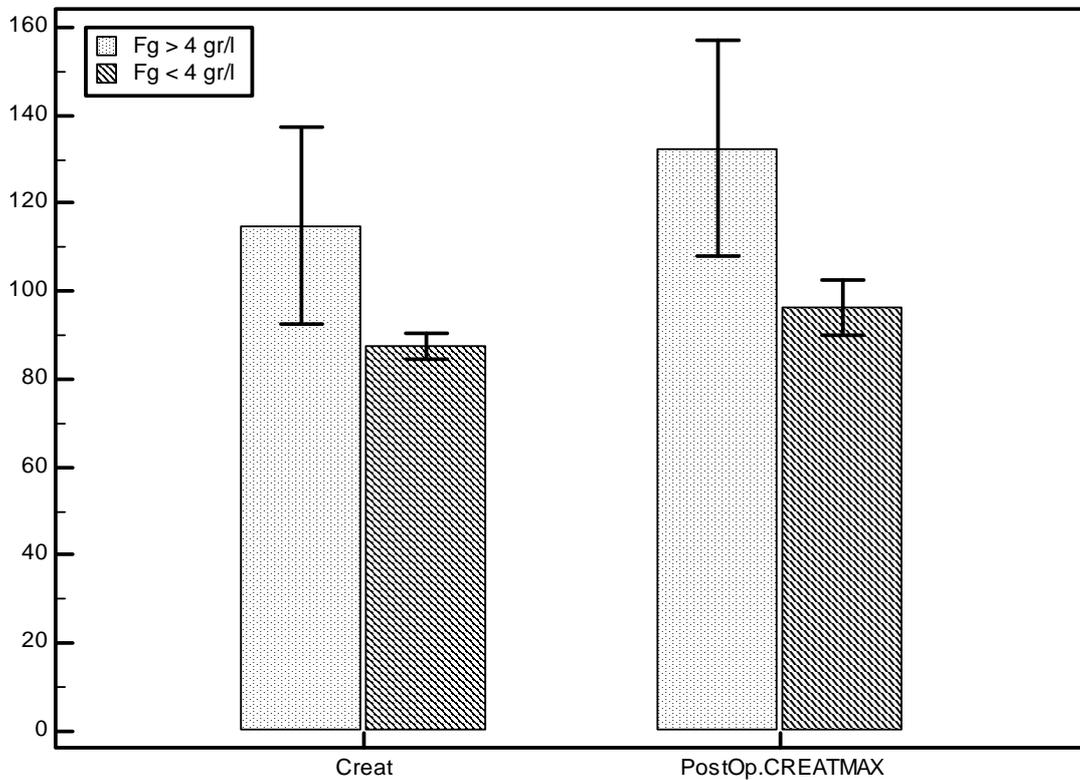
30 % des fumeurs et des non-fumeurs avaient un fibrinogène préopératoire élevé.

Les patients ayant un fibrinogène élevé étaient plus souvent transfusés en culot globulaire alors qu'aucune différence n'était retrouvée pour les autres produits sanguins labiles. L'hémoglobine préopératoire, l'hématocrite pré et post CEC étaient significativement plus basses dans le groupe fibrinogène élevé.

Morbidité	Fibrinogénémie pré-op ≤ 4g/L	Fibrinogénémie pré-op >4g/L	P
Unités de culots globulaires transfusées en peropératoire	0,04 ± 0,24	0,18 ± 0,60	0,003
Patients transfusés en culots globulaires en peropératoire %	3,3	10,3	0,008
Nombre de poches de plaquettes transfusées	0,02 ± 0,14	0,02 ± 0,14	0,91
Unités de PFC transfusées	0,03 ± 0,32	0,11 ± 0,66	0,12
Hémoglobine préopératoire (gr/L)	138 ± 16	130 ± 19	<0,001
Hématocrite pré-CEC (%)	39,3 ± 4,2	37,0 ± 5,2	<0,001
Hématocrite post-CEC (%)	31,5 ± 4,3	30,0 ± 4,0	0,003
Saignement à H+12 (mL)	350 ± 224	273 ± 140	0,001
Saignement à H+24 (mL)	522 ± 348	431 ± 394	0,029
Reprise chirurgicale pour saignement (%)	4,0	0,9	0,12
Transfusion en culots globulaires à la sortie de l'hôpital (%)	22,9	30,1	0,16
ACFA postopératoire (%)	18	12	0,18
Bas débit post-op (%)	9,6	9,2	0,91
Pas d'inotropes post-op (%)	88,0	87,2	0,56
Inotropes post-op < 5µg/kg/min (%)	10,8	10,1	0,56
Inotropes post-op > 5µg/kg/min (%)	1,2	2,8	0,56
Troponine post-op (µg/L)	10,9 ± 30,3	9,1 ± 19,1	0,56
Créatininémie pré-op (µmol/L)	87,5 ± 22,8	114,4 ± 114,4	<0,001
Créatininémie max post-op (µmol/L)	96,0 ± 49,0	131,8 ± 126,4	<0,001
Insuffisance rénale aiguë post opératoire	4,0	6,7 %	0,28

Tableau 3 : morbidité observée selon le taux de fibrinogène

Un fibrinogène élevé était associé à des taux plus importants de créatinine en pré et post-opératoire, mais il n'était pas associé à un surplus d'insuffisance rénale. Ces résultats sont illustrés par le graphique 6.



Graphique 6 : impact du taux de fibrinogène sur la fonction rénale

Aucune différence en terme de morbidité n'a été retrouvée selon que les patients aient des taux élevés ou bas de CRP pré-opératoire. Les résultats ne sont pas présentés.

IV. FIBRINOGENE, CRP ET MORTALITE :

La mortalité pour l'ensemble de ces chirurgies programmées était de 1,4% (5 décès hospitaliers).

Un taux significativement plus élevé de décès a été retrouvé chez les patients qui présentaient un taux de fibrinogène élevé 3,7% de mortalité si fibrinogène > 4g/L, contre 0,4% si il était bas (p=0,015).

Cette différence n'était pas retrouvée avec la CRP : mortalité de 1,9% si CRP>10mg/L; et 1,2% si la CRP était basse (p= 0,690).

En analyse multivariée, le fibrinogène élevé apparaissait comme un facteur indépendant de mortalité si l'on tenait compte de l'EuroSCORE logistique mais n'était pas tout à fait significatif pour l'EuroSCORE 2 (tableau 4).

Variable	Odds ratio	IC 95 %	P	AUC
EuroSCORE 2	1,2	1,03-1,40	0,02	0,75 070-0,80
EuroSCORE 2	1,17	0,98-1,38	0,079	0,84
Fibrinogène > 4 gr/l	8,5	0,92-77,9	0,059	0,79-0,84
EuroSCORE logistique	1,04	0,97-1,13	0,24	0,76 0,71-0,89
EuroSCORE logistique	1,04	0,96-1,13	0,34	0,84
Fibrinogène > 4 gr/l	9,05	1,0-82,3	0,05	0,71-0,89

Tableau 4 : analyse de l'impact d'un fibrinogène élevé après prise en compte de l'Euroscore.

DISCUSSION

I. PRINCIPAUX RESULTATS : SAIGNEMENT :

Le résultat principal de cette étude est la mise en évidence d'une relation entre fibrinogénémie pré-opératoire et saignement post-opératoire. Le saignement post-opératoire diminuait significativement quand le fibrinogène préopératoire était élevé, et ce à partir de la 6^{ème} heure post-opératoire. Plus généralement encore, on a retrouvé une corrélation entre fibrinogène pré-opératoire et saignement post-opératoire, et cela quelque-soit la valeur du fibrinogène, y compris pour des valeurs normales <4g/L. Le coefficient de corrélation a été calculé à $r=-0,13$ à H+12.

Cette faible corrélation confirme ce qui avait déjà été évoqué par certaines études qui étaient de [29 ; 30] qualité variable et dont le nombre de patients inclus était souvent faible. Une seule étude existante était plus importante, elle retrouvait un lien entre fibrinogénémie pré-opératoire et le taux de transfusion de CGR, mais cette étude ne s'intéressait pas directement au lien entre fibrinogénémie et saignement [51].

Par ailleurs, bien que notre étude n'était pas conçue spécifiquement pour retrouver la valeur seuil de fibrinogène en dessous de laquelle le saignement serait majoré, nos résultats confirment néanmoins l'existence d'un lien entre taux élevés de fibrinogène pré-op (>4g/L), et moindres saignements à H+12 ($p<0,001$).

Il semble finalement que quelle qu'en soit la cause, une élévation du fibrinogène, y compris si elle est exogène, comme par exemple l'apport médical de concentré de fibrinogène en pré-opératoire [17 ; 35 ; 36 ; 37], se traduise par une

baisse du saignement post-opératoire. On l'explique par l'importance du fibrinogène dans la cascade de la coagulation. Des recommandations européennes suggèrent d'ailleurs l'apport systématique et prophylactique de 2g de fibrinogène en chirurgie cardiaque (grade 2C) [52]

La force de notre travail résidait aussi dans le recueil systématisé du saignement à des moments précis : H+3, H+6, H+12 et H+24 (et non pas de manière aléatoire comme lors du retrait des drains par exemple), et de manière globale. Ainsi, l'analyse multivariée ne prenant en compte que les saignements supérieurs à 600mL à H+ 24 ne retrouvait plus d'influence de la valeur élevée ou non du fibrinogène sur le saignement. Le seul facteur retrouvé était alors la prise d'antiagrégants en pré-opératoire. Ces résultats sur les anti-agrégants avaient été suggérés par d'autres études, y compris pour l'aspirine utilisée seule [53], et des recommandations européennes portant sur l'évaluation pré-opératoire des dysfonctions plaquettaires et sur l'adaptation des traitements en fonction de la balance bénéfices thrombotiques/risques hémorragiques existaient déjà [52].

Le fait qu'on ne retrouvait plus d'influence du fibrinogène quand on ne s'intéressait qu'au saignement significatif, peut s'expliquer par le fait que notre population possédait toujours des taux de fibrinogène supérieurs à 1g/L (valeur extrême de notre population) avec une médiane à 3,8[3,1 ; 4,2] et que ces taux sont généralement reconnus pour être suffisamment protecteurs d'une hémorragie massive [54 ; 55].

Une population avec des taux plus extrêmes de fibrinogène nous aurait peut-être permis de mettre en évidence un tel lien.

Les taux de CRP et fibrinogène obtenus dans le cadre du bilan pré-opératoire d'une chirurgie cardiaque programmée étaient bien corrélés, ce que l'on explique par le lien existant entre ces 2 protéines et l'inflammation [56]. Par contre, le taux de CRP considéré de manière isolé n'était quant à lui pas été retrouvé comme facteur prédictif indépendant du saignement, ni comme ayant une influence sur la morbi-mortalité en général, comme cela avait été retrouvé dans d'autres études. Il est probable qu'un manque de puissance de notre étude soit à l'origine de l'absence de lien retrouvé car ce résultat était attendu, comme pour le fibrinogène [57 ; 58].

Il n'a pas non plus été retrouvé de lien entre les valeurs de TP et TCA préopératoires et le saignement post-opératoire, y compris si on ne prenait en compte que les saignements significatifs supérieurs à 600mL. Cela est conforme aux données existantes, [59; 53] et confirme le peu de valeur prédictive de ces résultats. Il faut noter également que la plupart des patients ont des tests de coagulation préopératoires normaux.

II. RESULTATS SECONDAIRES : MORBI-MORTALITE

Les patients qui présentaient un taux de fibrinogène élevé avaient une mortalité significativement plus élevée que ceux qui possédaient un fibrinogène bas (respectivement 3,7% et 0,4%, $p=0,015$). Le fibrinogène est reconnu depuis longtemps comme un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant [38 ; 39 ; 40 ; 41]. Cependant, aucune étude n'a mis en évidence à notre connaissance une relation entre le taux préopératoire du fibrinogène et la mortalité ou la morbidité post-opératoire. Cette relation a été retrouvée en analyse univariée et en analyse

multivariée en tenant compte de l'EuroSCORE logistique. Cependant, cette relation n'était plus qu'une tendance si l'on tenait compte de l'EuroSCORE 2.

L'analyse de la morbidité retrouvait dans le groupe fibrinogène élevé significativement plus de transfusions de CGR, mais pas de différence sur les autres produits sanguins labiles (PFC ou plaquettes). Cela est probablement corrélé avec les taux significativement plus bas d'hémoglobine pré-opératoire, et d'hématocrite pré ou post CEC. L'augmentation des transfusions dans le groupe fibrinogène élevé pourrait être due à la pré-existence d'une anémie inflammatoire. Cette anémie représentant alors un facteur potentiel de confusion. Cela est confirmé par l'absence de différence de taux de reprise chirurgicale pour saignement entre les 2 groupes, et même par un saignement significativement plus faible à H+12 et H+24 dans le groupe fibrinogène élevé. Ces résultats diffèrent partiellement de la récente étude qui s'intéressait elle aussi au saignement et aux autres complications [50]. En effet, dans cette étude, les taux de fibrinogène des patients transfusés ou non n'étaient pas différents ($p=0,08$ cependant), mais les patients transfusés avaient bien une hémoglobiniémie initiale plus basse que les patients non transfusés $p=0,004$. La différence de résultat s'explique donc par la différence de classement des patients (Fb bas/ haut chez nous, transfusés/ non transfusés chez eux).

L'impact d'un fibrinogène pré-opératoire élevé sur la survenue de complications cardio-vasculaires immédiates, comme un bas débit post-op, l'utilisation d'inotropes positifs, le taux de troponine, la survenue d'ACFA, n'apparaissait pas comme significatif. La chirurgie cardiaque est hautement

pourvoyeuse d'inflammation [5 ; 28 ; 43 ; 60], et ces complications sont, elles aussi, liées à l'inflammation engendrée par la CEC. De plus, un état inflammatoire pré-opératoire avec élévation de la CRP a été associé à une augmentation de la morbi mortalité en chirurgie cardiaque [61]. Une relation similaire avec la fibrinogénémie pré-opératoire était et reste donc possible. Notre étude n'a pas permis de retrouver une telle relation, cela vient donc limiter la valeur des résultats de notre étude concernant la relation mortalité et fibrinogène pré-opératoire.

L'impact du fibrinogène sur la fonction rénale pré-opératoire apparaissait comme significatif, mais il ne se compliquait pas de surplus d'insuffisance rénale.

III. **SUPPLEMENTATION PROPHYLACTIQUE SYSTEMATIQUE EN FIBRINOGENE :**

Le fibrinogène est synthétisé au niveau hépatique sous le rétrocontrôle des cytokines (produites par les macrophages lors d'un processus inflammatoire) et de ses produits de dégradation. C'est par ce lien avec les processus inflammatoires et thrombotiques qu'il est reconnu depuis plus de 20 ans comme étant un facteur de risque indépendant, ET majeur, de la survenue d'évènements cardio-vasculaires importants, comme les AVC ou les infarctus, mais aussi, de la maladie artéritique en général. Ainsi plus le fibrinogène est haut, et quelle-que soit la cause de cette élévation, plus le patient a un risque cardio-vasculaire élevé [38 ; 39 ; 40]

Et si l'apport exogène de fibrinogène est un des éléments clé indispensable de la gestion du choc hémorragique [62], son utilisation n'est pas pour autant dénuée de risque.

Dans le cas spécifique de la chirurgie cardiaque, les complications liées à l'inflammation qu'engendre la CEC sont également reconnues comme majeures et on cherche également à les diminuer [5 ; 28 ; 43 ; 60].

Ainsi, bien que notre étude ait retrouvé une corrélation statistiquement significative entre fibrinogène et saignement, cette corrélation restait faible et son impact clinique était modéré, avec notamment un faible taux de reprise (3,1 %) chirurgicale.

Par contre, la différence de mortalité était, elle, statistiquement et cliniquement significative. De plus, sans que cela ne se traduise par des taux statistiquement différents d'insuffisance rénale, les patients ayant un fibrinogène élevé avaient également des fonctions rénales plus altérées, que ce soit en pré ou en post-op. L'insuffisance rénale reste une des complications majeures et fréquentes de chirurgie cardiaque [63]. Elle est liée au dépassement des mécanismes d'autorégulation du rein qui doivent permettre sa protection, en raison d'un état inflammatoire trop important engendré par la CEC, et/ou préexistant chez les patients artéritiques [63]. Une augmentation du taux de fibrinogène, se traduisant par une majoration de l'inflammation [56], on peut donc redouter qu'une supplémentation prophylactique en fibrinogène ne soit pas sans conséquences sur la fonction rénale déjà altérée des patients.

Ainsi, les résultats de notre étude peuvent faire poser la question du risque d'une infusion systématique de fibrinogène, et s'il pourrait être supérieur à son bénéfice.

Des études concernant la supplémentation par fibrinogène en chirurgie cardiaque existent déjà. Elles retrouvent une diminution du saignement. Elles ne contredisent pas les résultats de notre étude sur les complications puisqu'elles ne les ont pas recherchés, ou au mieux uniquement les complications thrombotiques en phase aiguë [35 ; 36 ; 37]. De plus, elles portaient sur de faibles effectifs de patients, respectivement 15, 20, et 60 patients, ce qui ne permettait pas de mettre en évidence de tels liens.

Considérant le faible coût de la réalisation d'un bilan de coagulation standard, comparé à celui de la prise en charge des complications hémorragiques et thrombotiques, ou même à leur prévention par l'administration de fibrinogène exogène (cher), nos résultats méritent d'être pris en compte et confirmés par de nouvelles études.

Rappelons que l'aprotinine a longtemps été utilisée en prévention du saignement en chirurgie cardiaque, puis qu'elle a été retirée malgré son efficacité sur l'hémorragie, en raison de l'existence d'effets secondaires trop importants, et qu'elle a été remplacée par l'acide tranéxamique [64].

Des situations particulières où l'apport de fibrinogène pourrait être réellement bénéfique, pourraient être mises en évidence par la réalisation de nouvelles études rétrospectives de grande échelle, avec analyses multivariées. Ces études devraient inclure également les populations à haut risque de saignement et de complications, à savoir les patients opérés en urgence, ou pour des chirurgies complexes comme la pose d'assistance... C'est dans ces sous-groupes de patients, que nous avons dû

exclure de notre étude, que le bénéfice d'une réduction du saignement devrait apparaître comme cliniquement significatif, et que des infusions prophylactiques de fibrinogène pourraient finalement être proposées.

IV. LIMITES DE L'ETUDE :

Notre étude présente, de par sa construction, des limites : c'est une étude rétrospective monocentrique et sa puissance reste limitée. Cependant notre effectif de patients inclus était important et a permis l'apport de nouvelles données, comme celles sur la morbidité.

Le fait que les patients réalisaient leurs bilans préopératoires en ville dans le laboratoire de leur choix peut constituer un biais de mesure. En effet les différents laboratoires ne définissaient pas une fibrinogénémie ou un taux CRP normal par les mêmes valeurs. Mais ces différences étaient faibles et on a considéré un taux de fibrinogène supérieur à 4 gr/L comme élevé de manière standard.

Il n'y avait pas non plus de moment précis défini pour réaliser le bilan préopératoire, ce qui peut représenter un deuxième biais de mesure.

Des taux élevés de CRP, et de fibrinogène, associés à une infection, pouvaient être la raison du report légitime de la chirurgie. Les patients étant alors exclus, cela a pu représenter un biais de sélection et nous empêcher de mettre en évidence le lien entre CRP, fibrinogène et saignement important qui existait peut-être dans cette population.

Le recueil des données a été réalisé sur une courte durée (année 2015), pour éviter la constitution d'un biais de recrutement. En effet si nous avions inclus aussi les patients opérés en 2013 et 2014, les solutés utilisés alors dans le cadre de la chirurgie n'auraient pas été uniquement des solutés balancés comme l'isofundine, mais auraient été aussi du NaCl. Or il est reconnu que le NaCl provoque d'avantage d'insuffisance rénale que les solutés dits « balancés » [65].

Dans cette cohorte, peu de patients finalement présentaient un saignement important, ce qui n'a pas permis d'utiliser une définition « universelle » du saignement proposée par Ranucci et col. Il pourrait être intéressant d'inclure dans une nouvelle étude les patients possédant d'autres facteurs de risque de saignement, comme l'urgence de la chirurgie, afin d'augmenter la puissance de l'étude.

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES :

Les taux de CRP et fibrinogène préopératoires, des patients de chirurgie cardiaque programmée étaient liés, cela probablement en raison de l'existence de liens étroits entre ces deux protéines et les processus inflammatoires en général. Mais ce lien reste faible, et notre étude n'a pas mis en évidence de caractère prédictif de la CRP pré-opératoire sur le saignement ou la mortalité post-opératoire.

Le dosage du fibrinogène seul était statistiquement corrélé à l'importance du saignement post-opératoire. Mais si un taux pré-opératoire élevé était associé à un saignement plus faible, il était également associé à une morbi-mortalité accrue devant rendre l'administration de fibrinogène prudente.

Au vue de l'importance que revêt le taux de saignement dans le cadre de cette chirurgie, cette «prédiction », même modeste, ne doit pas être négligée et de nouvelles études sont attendues pour préciser cette relation, ainsi que la recherche d'une relation avec le taux de fibrinogène post-opératoire.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR :

Caroline MACHURON

TITRE :

Relation entre fibrinogénémie et taux de CRP pré-opératoires, et saignement post-opératoire en chirurgie cardiaque programmée : étude observationnelle.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES :

Le saignement est une complication majeure de la chirurgie cardiaque. Son lien avec la fibrinogénémie et les processus inflammatoires pré-opératoires a été peu étudié.

Notre étude a retrouvé que les taux de CRP et fibrinogène pré-opératoires, des patients de chirurgie cardiaque programmée étaient liés ($r=0,375$ $p<0,0001$). Cela probablement en raison de l'existence de liens étroits entre ces deux protéines et les processus inflammatoires en général.

La fibrinogénémie pré-opératoire était statistiquement corrélée à l'importance du saignement post-opératoire ($r=-0,134$ $[-0,235 ; -0,031]$ $p=0,011$ à H+12) et des taux de fibrinogène pré-opératoires élevés se compliquaient d'un saignement moindre ($p=0,001$ à H+12). Cependant ils étaient également associés à une morbi-mortalité accrue (3,7% décès versus 0,4% $p=0,015$), devant rendre l'administration prophylactique du fibrinogène prudente.

Par ailleurs, notre étude, probablement par manque de puissance, n'avait pas mis en évidence de caractère prédictif de la CRP pré-opératoire sur le saignement ou la morbi-mortalité post-opératoire.

Compte tenue de l'importance que prend le saignement dans les complications de chirurgie cardiaque, ces résultats ne doivent pas être négligés et de nouvelles études sont attendues pour les préciser, ainsi que pour rechercher une relation avec le taux de fibrinogène post-opératoire.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Grenoble, le : 20/06/16

LE DOYEN :

J.P. ROMANET

Pour le Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE :

PROFESSEUR J-F PAYEN



Pr Jean François PAYEN
Pôle Anesthésie Réanimation
CHU de Grenoble
CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Hessel EA. History of cardiac surgery and anesthesia. In: Estefanous FG, Barash PG, Reves JG. Cardiac anesthesia, principles and clinical practice, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, 3-36.
- 2- Chassot, Précis d'anesthésie cardiaque 4.1
- 3- Blatchford JW. Ludwig Rehn: the first successful cardiorrhaphy. The Annals of thoracic surgery. 1985;39(5):492–495.
- 4- Lansmann SL, Ergin MA, Griepp RB. History of cardiac transplantation. In: Wallwork J, ed. Heart and Heart-lung transplantation. Philadelphia: WB Saunders, 1989, 3-25
- 5- Day JRS, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. International Journal of Surgery. 2005;3(2):129-40.
- 6- Girard C, Mauriat P, Goudeau J-J, D'Athis P, Bompard D, Dalmas J-P, et al. L'anesthésie en chirurgie cardiaque adulte en France en 2001. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. sept 2004;23(9):862-72.
- 7- rapport HAS 18 juillet 2007, place du second chirurgien
- 8- circulaire DHOS/04 n° 2006-293 du 3 juillet 2006
- 9- décret n° 2006-909 du 21 juillet 2006
- 10- données 2004 du registre Epicard
- 11- Fellahi J-L Anesthésie réanimation en chirurgie cardiaque, 2^{ème} édition, Editions Arnette, 2014
- 12- Nalysnyk L, Fahrbach K, Reynolds MW, Zhao SZ, Ross S. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. Heart. 7 janv 2003;89(7):767-72.
- 13- Roques F. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 1 juin 1999;15(6):816-23.S1010-7940(99)00134-7
- 14- Molliex, S., Pierre, S., Bléry, C., Marret, E., Beloeil, H., 2012. Examens préinterventionnels systématiques. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 31, 752–763. doi:10.1016/j.annfar.2012.06.009

- 15- Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G. Major Bleeding, Transfusions, and Anemia: The Deadly Triad of Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. août 2013;96(2):478-85
- 16- Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion*. 2004;44(10):1453–1462
- 17- Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. Management of Hemorrhage in Cardiothoracic Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. août 2013;27(4):S20-34.
- 18- . Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost After Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery *Circulation*.2007;116:2544-2552.
- 19- Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 8, No 4 (December), 2004: pp 267–281 267 Transfusion of Blood Products Affects Outcome in Cardiac Surgery).
- 20- 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines*
- 21- Karkouti K, Callum J, Crowther MA, McCluskey SA, Pendergrast J, Tait G, et al. The Relationship Between Fibrinogen Levels After Cardiopulmonary Bypass and Large Volume Red Cell Transfusion in Cardiac Surgery: An Observational Study. *Anesthesia & Analgesia*. juill 2013;117(1):14-22.
- 22- Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, et al. Morbidity of Bleeding After Cardiac Surgery: Is It Blood Transfusion, Reoperation for Bleeding, or Both? *The Annals of Thoracic Surgery*. juin 2011;91(6):1780-90.,
- 23- Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA, Haan CK, Royston BD, et al. Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline. *The Annals of Thoracic Surgery*. mai 2007;83(5):S27-86.
- 24- Alghamdi AA, Davis A, Brister S, Corey P, Logan A. Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. *Transfusion*. juill 2006;46(7):1120-9.;

- 25- : Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline* 2004 ;
- 26- Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 2006; 105:198-208
- 27- Ranucci M. Hemostatic and Thrombotic Issues in Cardiac Surgery. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 15 janv 2015;41(1):084-90.
- 28- Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PLB, Jawad N, Vincent C, et al. The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 1—Mechanisms of Pathogenesis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. avr 2009;23(2):223-31
- 29- Ranucci M, Pistuddi V, Baryshnikova E, Colella D, Bianchi P. Fibrinogen Levels After Cardiac Surgical Procedures: Association With Postoperative Bleeding, Trigger Values, and Target Values. *The Annals of Thoracic Surgery*.. Mars 2016
- 30- Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, Schoones J, Brand A, Klautz R, et al. The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 1 mars 2014;18(3):292-8.
- 31- Kindo M, Hoang Minh T, Gerelli S, Perrier S, Meyer N, Schaeffer M, et al. Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Thrombosis Research*. août 2014;134(2):360-8
- 32- Waldén K, Jeppsson A, Nasic S, Backlund E, Karlsson M. Low Preoperative Fibrinogen Plasma Concentration Is Associated With Excessive Bleeding After Cardiac Operations. *The Annals of Thoracic Surgery*. avr 2014;97(4):1199-206
- 33- Bei LI, Is Preoperative Fibrinogen Really Not Associated With Blood Transfusion? *Ann Thorac Surg* 2014;98:1141–4
- 34- Bolliger.D et al is preoperative fibrinogen predictive for postoperative bleeding after coronary artery bypass surgery transfusion 2009; 49: 2006-2007
- 35- Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *British Journal of Anaesthesia*. 1 juin 2009;102(6):785-92

- 36- Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thrombosis and Haemostasis* 4 juin 2009
- 37- Sadeghi M, Atefyekta R, Azimaraghi O, Marashi SM, Aghajani Y, Ghadimi F, et al. A randomized, double blind trial of prophylactic fibrinogen to reduce bleeding in cardiac surgery. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. juill 2014;64(4):253-7.
- 38- Dotevall A, Johansson S, Wilhelmsen L. Association between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women. Results from the Göteborg MONICA survey 1985. *Ann Epidemiol*. sept 1994;4(5):369-74. ...
- 39- . Ernst E. The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Atherosclerosis*. 1993;100(1):1–12. 1.
- 40- Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Annals of Internal Medicine*. 1993;118(12):956–963
- 41- Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*. 4 sept 1987;258(9):1183-6.
- 42- Augoustides JGT. The Inflammatory Response to Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass: Should Steroid Prophylaxis Be Routine? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. oct 2012;26(5):952-8.
- 43- Warren OJ, Watret AL, de Wit KL, Alexiou C, Vincent C, Darzi AW, et al. The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 2—Anti-Inflammatory Therapeutic Strategies. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. juin 2009;23(3):384-93
- 44- Jennewein C, Paulus P, Zacharowski K. Linking inflammation and coagulation: novel drug targets to treat organ ischemia. *Current Opinion in Anaesthesiology*. août 2011;24(4):375-80.,
- 45- Allin KH, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and risk of cancer in 84,000 individuals from the general population: Inflammatory biomarkers and cancer risk. *International Journal of Cancer* 2016. .
- 46- Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 6 juill 1999;100(1):96-102

47- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(12):836–843

48- Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-G, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237–242

49- Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 18 nov 1997;96(10):3542-8.

50- Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion*. oct 2008;48(10):2152-8.

51- Prohaska W, Zittermann A, Inoue K, Tenderich G, Lüth JU, Köster-Eiserfunke W, et al. Preoperative haemostasis testing does not predict requirement of blood products in cardiac surgery. *Eur J Med Res*. 2008;13:525–530.

52- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*. juin 2013;30(6):270-382.

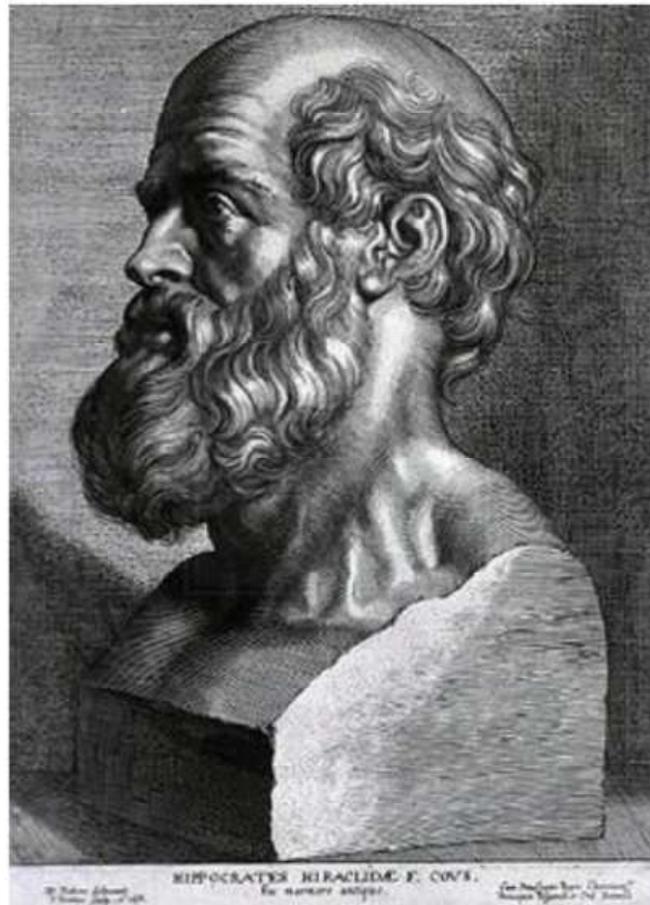
53- Emeklibas N, Kammerer I, Bach J, Sack F-U, Hellstern P. Preoperative hemostasis and its association with bleeding and blood component transfusion requirements in cardiopulmonary bypass surgery: PREOPERATIVE HEMOSTASIS AND BLEEDING. *Transfusion*. juin 2013;53(6):1226-34.

54- Hellstern P, Muntean W, Schramm W, Seifried E, Solheim BG. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thrombosis Research*. 2002;107:S53–S57.

55- British Committee for Standards in Haematology, Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *British Journal of Haematology*. déc 2006;135(5):634-41.

- 56- Levi M. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. *Circulation*. 8 juin 2004;109(22):2698-704
- 57- . Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview. *Thrombosis Research*. janv 2011;127:S34-7
- 58- Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation: *Critical Care Medicine*. févr 2010;38:S26-34.
- 59- Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, Hellstern P, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1101–7
- 60- Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;75(2):S715–S720
- 61- De Lorenzo A, Pittella F, Rocha A. Increased Preoperative C-Reactive Protein Levels Are Associated with Inhospital Death After Coronary Artery Bypass Surgery. *Inflammation*. juin 2012;35(3):1179-83.
- 62- Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesthésie & Réanimation*. févr 2015;1(1):62-74
- 63- Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: Focus on Modifiable Risk Factors. *Circulation*. 19 janv 2009;119(4):495-502
- 64- Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C, others. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(4):353–365. .
- 65- Ichai C. Solutés de remplissage : attention au chlore ! *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. oct 2014;18(5):257-64.)

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.