



HAL
open science

Interactions entre les traitements cardiovasculaires pris au long cours et morbi-mortalité postopératoire chez les patients de chirurgie aortique en fonction de l'importance du saignement peropératoire.

Camille Picard

► To cite this version:

Camille Picard. Interactions entre les traitements cardiovasculaires pris au long cours et morbi-mortalité postopératoire chez les patients de chirurgie aortique en fonction de l'importance du saignement peropératoire.. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02171259

HAL Id: dumas-02171259

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171259>

Submitted on 2 Jul 2019

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 146

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
DES Anesthésie-Réanimation

Interactions entre les traitements cardiovasculaires pris au long cours
et morbi-mortalité postopératoire chez les patients de chirurgie
aortique en fonction de l'importance du saignement peropératoire

Présentée et soutenue publiquement
le 14 septembre 2018

Par

Camille PICARD

Né le 21 avril 1989 à Saint-Rémy (71)

Dirigée et présidée par M. Le Professeur Pierre Coriat, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Louis Puybasset, PU-PH

M. Le Professeur Mathieu Raux, PU-PH

Mme Le Docteur Déborah Benchetrit, CCA

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre CORIAT, vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence et la direction de cette thèse dont vous êtes à l'origine de son sujet.

Je vous remercie de votre intérêt, de l'aide que vous m'avez apportée tout au long de ce travail, pour vos conseils et votre disponibilité. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Louis PUYBASSET,

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'accorder votre confiance pour travailler à vos côtés. C'est avec beaucoup de plaisir et de fierté que je rejoins votre équipe.

A Monsieur le Professeur Mathieu RAUX,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à mon jury de thèse.

A Madame la Chef de Clinique Deborah BENCHETRIT,

Pour avoir l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je me réjouis de travailler prochainement à vos côtés.

Aux membres du jury,

Pour avoir accepté de juger mon travail. Votre présence au sein de ce jury est un grand honneur

A tous mes Maitres d'Internat,

Qui m'ont formé avec patience à l'Anesthésie et à la Réanimation, qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

Pour vos conseils judicieux au cours de mes études ; pour votre accompagnement et la qualité de votre formation ; pour votre soutien. Je garde un excellent souvenir de l'ensemble de mon internat.

A mes amis médecins dijonnais et expatriés à Paris, Cyril, Maxime, Clara, Vincent, Victor et Lucas.

A mes amis qui me supportent depuis tant d'années, Benjamin, Brice, Jean-Baptiste, Laure, Thibaut, Pauline et Lucie.

A mes parents, pour leur soutien sans faille durant mes études.

A mon frère, à ma sœur ainsi qu'à mes neveux Antoine, Artiom et Nina.

A Virginie pour son aide dans la relecture de ce manuscrit, et surtout pour sa présence si précieuse au quotidien à mes côtés.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 5 |
| I. INTRODUCTION | 6 |
| 1. Généralités sur la chirurgie de l'aorte abdominale | 6 |
| 2. Morbi-mortalité en chirurgie non cardiaque | 7 |
| 3. Gestion des médicaments cardiovasculaires en périopératoire | 9 |
| 4. Risque hémorragique en chirurgie de l'aorte abdominale | 12 |
| 5. Objectif de l'étude | 13 |
| II. PATIENTS ET MÉTHODES | 14 |
| 1. Type et lieu de l'étude | 14 |
| 2. Population de l'étude | 14 |
| 3. Recueil des données | 14 |
| 4. Protocole de prise en charge | 16 |
| a. Prise en charge préopératoire | 16 |
| b. Prise en charge peropératoire | 17 |
| c. Prise en charge postopératoire | 18 |
| 5. Critère de jugement principal | 19 |
| 6. Analyse statistique | 20 |
| 7. Considération éthique | 21 |
| III. RÉSULTATS | 22 |
| 1. Caractéristiques des patients | 22 |
| 2. Incidence du critère de jugement principal dans la population | 24 |
| 3. Evaluation du critère de jugement principal selon la prise des médicaments cardiovasculaires | 25 |
| IV. DISCUSSION | 27 |
| V. CONCLUSION | 36 |
| VI. BIBLIOGRAPHIE | 37 |

LISTE DES ABREVIATIONS

AAA : anévrisme de l'aorte abdominale

MINS : myocardial infarction after non cardiac surgery : dommage myocardique ischémique postopératoire

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SFC : Société Française de Cardiologie

ISRA : inhibiteur du système rénine-angiotensine

ARA2 : antagoniste de l'angiotensine 2

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

AVC : accident vasculaire cérébral

IDM : infarctus du myocarde

ASA : American Society of Anesthesiologists

SCA : syndrome coronarien aigu

HTA : hypertension artérielle

FA : fibrillation auriculaire

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

AIT : accident ischémique transitoire

ICC : insuffisance cardiaque congestive

IRC : insuffisance rénale chronique

AAP : antiagrégant plaquettaire

Troponine US : troponine ultra-sensible

ECV : évènement cardiovasculaire

CGR : concentré de globules rouges

BS : Bol de sang autologue

I. INTRODUCTION

1. Généralités sur la chirurgie de l'aorte abdominale

La chirurgie de l'aorte abdominale comporte majoritairement deux grandes indications qui sont la pathologie anévrismale et les lésions occlusives (syndrome de Leriche).

Ces deux pathologies concernent essentiellement la population âgée. On les retrouve plus fréquemment chez l'homme que chez la femme.

Le plus souvent asymptomatique, l'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) est découvert fortuitement mais il se révèle parfois de façon aiguë à l'occasion d'une rupture.

L'évolution naturelle de l'AAA conduit vers une augmentation progressive de sa taille jusqu'à atteindre un diamètre critique de 55mm.

Au-delà de ce diamètre, le risque de rupture devient important. C'est pourquoi, l'intervention à froid se justifie dès que l'anévrisme atteint cette taille.

Le syndrome de Leriche se caractérise quant à lui par une oblitération aorto-iliaque bilatérale d'origine athéromateuse. Elle est associée à une claudication ou une fatigabilité des deux membres inférieurs à la marche.

L'indication opératoire se fait donc sur la symptomatologie des patients.

La chirurgie à ciel ouvert de l'aorte abdominale consiste en une mise à plat de l'anévrisme et la réalisation d'un pontage aorto-bi-iliaque ou aorto-bi-fémorale en prothèse selon l'extension des lésions par voie laparotomie ou lombotomie.

La chirurgie de l'aorte abdominale a cependant évolué ces dernières années grâce à l'apparition des techniques endovasculaires pour le traitement des anévrismes de l'aorte.

Le traitement par endoprothèse est de plus en plus utilisé et fait désormais partie des options thérapeutiques validées.

Cette technique permet de diminuer la mortalité et la morbidité à court terme mais il ne semble toutefois pas y avoir à ce jour de bénéfices à long terme de cette technique par rapport à l'autre chez les patients atteints d'un anévrisme de l'aorte abdominale.

Le traitement endovasculaire n'est par ailleurs indiqué en cas de syndrome de Leriche.

2. Morbi-mortalité en chirurgie non cardiaque

Bien que la mortalité liée à l'anesthésie ait fortement diminué ces dernières décennies, la mortalité globale reste inchangée.

De par la sélection de malades athéromateux et par le haut risque hémorragique, la chirurgie aortique fait partie des chirurgies majeures et sa mortalité postopératoire est élevée : 7% des patients décèdent dans les 6 mois qui suivent l'intervention.

A 5 ans, la mortalité est supérieure à 20% et cette mortalité est identique au long terme selon que le traitement est endovasculaire ou à ciel ouvert¹.

Une étude portant sur plus de dix millions de patients opérés âgés en moyenne de 66 ans a confirmé que les complications cardiaques restent les premières complications postopératoires² et que ces dernières représentent un tiers de la mortalité peropératoire³.

L'infarctus du myocarde constitue la deuxième cause de décès postopératoire à 6 mois parmi ces patients après la rupture secondaire de l'anévrisme, et représente près de 20%⁴.

La troponine ultrasensible est un marqueur de gravité de la pathologie cardiovasculaire chronique dans un contexte médical⁵. Les patients opérés en chirurgie aortique ont un risque cardiovasculaire élevé à un an.

La valeur de la troponine mesurée après chirurgie du pontage aorto-coronaire reflète l'importance de la lyse cellulaire myocardique et est un facteur prédictif de la mortalité postopératoire chez ces patients opérés⁶.

Sur la base de ce constat, les membres de l'équipe VISION (the Vascular events In noncardiac Surgery patients cohort evaluation) ont donc développé le concept de MINS (Myocardial Infarction after Non cardiac Surgery), défini par une valeur de troponine T standard postopératoire supérieure à 0,03 ng/mL. En effet, à partir des données de cette étude (VISION), la mortalité postopératoire était significativement augmentée à partir de ce seuil^{7,8}.

Le dommage myocardique ischémique (MINS) est l'une des premières causes de morbi-mortalité en chirurgie non-cardiaque⁹. Depuis 2012 et la troisième conférence de consensus international sur l'infarctus du myocarde¹⁰, le MINS est un concept reconnu.

Le diagnostic de ce dernier est essentiellement basé sur une élévation du taux de troponine plasmatique puisque les modifications électrocardiographiques et les douleurs thoraciques sont régulièrement absentes en période postopératoire¹¹.

Le MINS est le reflet d'une inadéquation entre l'offre et la demande en oxygène favorisée par l'hypotension artérielle, l'anémie, l'activation du système adrénergique, la tachycardie, la douleur et aggravée par la présence d'une sténose coronarienne hémodynamiquement significative.

La survenue d'un MINS est associée à une augmentation significative de la mortalité postopératoire, de la fréquence de survenue des complications cardiovasculaires postopératoires et de la durée d'hospitalisation.

Ainsi, en cas de chirurgie de risque intermédiaire à élevé et chez un patient coronarien ou à risque cardiovasculaire (défini par un score de Lee supérieur à 2), la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) et la Société Française de Cardiologie (SFC) recommandent le dosage dans les 48 heures postopératoire d'une troponine Ic, d'une hémoglobinémie et la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG)¹².

3. Gestion des médicaments cardiovasculaires en périopératoire

La gestion préopératoire des médicaments cardiovasculaires est une étape essentielle de la prévention des complications cardiaques et neurologiques postopératoires des patients opérés à risque et ce, surtout en cas de chirurgie majeure.

Une attention particulière doit être portée à la gestion des bêtabloquants, des statines et des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (ISRA), qui sont les trois classes de médicaments qui ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention primaire et secondaire des pathologies cardiovasculaires.

La prise de bêtabloquants exerce un effet bénéfique conditionnel sur les complications cardiovasculaires postopératoires. Cela signifie que l'effet bénéfique des bêtabloquants, n'apparaît que si l'état circulatoire est parfaitement contrôlé durant la période opératoire et seulement si les patients opérés ne présentent aucune complication médico-chirurgicale pendant toute la période périopératoire.

En cas de déséquilibre circulatoire (anémie, choc septique, hypovolémie), le traitement par bêtabloquants conduit à plus d'hypotension artérielle périopératoire et à une surmortalité postopératoire¹¹.

La SFAR recommande de ne pas interrompre le traitement par bêtabloquant lorsqu'il est prescrit de façon chronique : celui-ci doit être administré le matin de l'intervention avec la prémédication et repris le plus rapidement possible.

De même, la prise de médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine, Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste de l'angiotensine 2 (ARA2), majore l'effet hypotenseur de l'anesthésie et est associée à une mortalité postopératoire plus élevée en chirurgie vasculaire^{11,13,14}.

La réunion formalisée d'experts organisée par la SFAR en 2009 recommande en conséquence :

- L'interruption des ISRA au moins 12 heures avant une intervention lorsque ceux-ci constituent un traitement de fond de l'hypertension artérielle (accord fort) ;

- Le maintien des IRSA lorsque ceux-ci sont prescrits dans le cadre d'une insuffisance cardiaque. Le risque d'hypotension artérielle en cas de chirurgie majeure ou de rachianesthésie doit alors être pris en compte (accord fort).

Par ailleurs, les statines (inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) ont été développées afin de réduire le taux plasmatique du LDL-cholestérol et limiter l'extension de la maladie athéromateuse. D'autres effets pléiotropes liés à de multiples mécanismes intriqués et en partie liés à la levée de l'inhibition par les statines de la eNOS (Nitric Oxide Synthase) ont été mis en évidence dans l'étude de Beckman et al¹⁵ : diminution de l'inflammation, restauration de la fonction des cellules endothéliales, effet antiplaquettaire ou effet anti-oxydatif.

Les statines rétablissent les propriétés vasodilatatrices de l'endothélium. Quant à leurs effets antiagrégants et anticoagulants, ils portent sur plusieurs étapes de la formation du caillot aboutissant à un état d'hypoagrégabilité plaquettaire et d'hypocoagulabilité.

Grâce à ces effets, les patients traités par statines en préopératoire de chirurgie vasculaire ont une mortalité significativement diminuée par rapport aux patients ne bénéficiant pas de ce traitement^{16,17}.

Une méta-analyse met aussi en évidence un risque de survenue d'IDM postopératoire diminué chez les patients sous statines¹⁸. De manière générale, la large méta-analyse Cholesterol Treatment Trialists (CTT) comprenant plus de 170 000 patients, montre que le traitement par statines est associé à une réduction du risque de mortalité toutes causes et cardiovasculaires et une réduction du risque d'événements cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde)¹⁹.

Dans les recommandations 2016 de la Société Européenne de Cardiologie²⁰ sur la prise en charge des dyslipidémies, il est préconisé de ne pas interrompre le traitement par statines lorsqu'il est prescrit de façon chronique : celui-ci doit être administré le soir précédant l'intervention et repris le soir de l'opération.

Il est aussi recommandé d'instaurer un traitement par statines à forte dose ou à dose tolérable la plus élevée en préopératoire chez les patients à risque cardiovasculaire adressés en milieu chirurgical. Ce traitement est bénéfique uniquement s'il est mis en place plusieurs jours avant l'intervention chirurgicale et même idéalement plusieurs semaines avant cette dernière.

Ces recommandations se réfèrent à des études qui mettent en évidence un rôle protecteur des statines à forte dose par rapport à un traitement à faible dose avec une diminution de la mortalité, la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC)^{21,22,23}.

4. Risque hémorragique en chirurgie de l'aorte abdominale

La chirurgie de l'aorte abdominale est une chirurgie à risque majeur avec un risque hémorragique important. Le saignement peut être brutal et massif.

Cette perte sanguine responsable d'une hypovolémie vraie peut aller jusqu'au choc hémorragique nécessitant la transfusion de produits sanguins labiles.

L'hypovolémie entraîne un déséquilibre entre les besoins et les apports d'oxygène aux tissus responsable d'une hypoperfusion tissulaire et d'hypoxie cellulaire. L'action de certains médicaments cardiovasculaires (béta-bloquants et ISRA) avec le système de compensation de l'hypovolémie empêche l'organisme de s'adapter à la baisse brutale de la volémie aggravant ce déséquilibre responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité.

L'insuffisance de transfusion est l'une des premières causes de mortalité peropératoire⁹.

Des systèmes de récupération de sang en peropératoire permettant l'autotransfusion sont utilisées durant l'intervention ce qui limite le recours aux produits sanguins labiles.

Par ailleurs, le recours à la transfusion de produits sanguins labiles est en soit source de morbidité et de mortalité en postopératoire de chirurgie quel que soit le risque chirurgical^{24,25,26}. Il convient donc de limiter la transfusion aux patients présentant un réel bénéfice à la transfusion de produits sanguins labiles.

5. Objectif de l'étude

La chirurgie de l'aorte abdominale est donc une chirurgie à risque de saignement, fréquemment proposée à des patients aux réserves cardiaques et coronaires souvent limitées. Le taux de complications postopératoires est important dans cette population, en particulier le taux d'ischémie myocardique.

La prise en charge anesthésique périopératoire des patients opérés de pathologies aortiques a pour objectif de diminuer la morbi-mortalité postopératoire.

La gestion des traitements cardiovasculaires en préopératoire et des contraintes hémodynamiques en peropératoire est alors essentielle.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact des différents traitements cardiovasculaires sur la morbi-mortalité en fonction du saignement peropératoire chez les patients opérés de l'aorte abdominale.

II. PATIENTS ET METHODES

1. Type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective et monocentrique, au sein du service de Chirurgie Vasculaire du Centre hospitalier-universitaire de la Pitié Salpêtrière (AP-HP, Paris).

2. Population de l'étude

Tous les patients consécutifs opérés de chirurgie d'anévrisme ou de sténose de l'aorte abdominale dans ce service entre septembre 2013 et décembre 2016 ont été inclus dans l'étude.

3. Recueil des données

Les données étaient issues d'une base de données de chirurgie vasculaire du service de Chirurgie Vasculaire du Centre hospitalier-universitaire de la Pitié Salpêtrière.

Le service collectait de manière prospective les caractéristiques démographiques, médicales et chirurgicales de patients opérés de chirurgie vasculaire hors contexte d'urgence depuis 1984^{17,27-30}.

Les données démographiques concernaient l'âge, le sexe, le poids, la taille.

Les données médicales concernaient le score ASA (American Society of Anesthesiologists), les antécédents de syndrome coronarien aigu (SCA), d'hypertension artérielle (HTA), d'AVC, de fibrillation auriculaire (FA), de tabagisme, de dyslipidémie, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de diabète et les traitements médicamenteux : bêtabloquant, IEC ou ARA2, traitement antiagrégant plaquettaire, traitement anticoagulant, traitement hypolipémiant (statines), diurétiques.

Les variables composant le score de Lee étaient également collectées (1 point pour chaque variable comprenant l'antécédent de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque, d'AVC, de diabète insulino-dépendant et de créatinémie préopératoire supérieure à 177 $\mu\text{mol/L}$). Comme défini dans la littérature, un score de Lee supérieur ou égal à 2 était

considéré comme associé à un risque élevé de complications cardiaques majeures en postopératoire^{31,32}.

Les données de la chirurgie concernaient le type d'intervention, la durée opératoire, le saignement peropératoire et la transfusion sanguine de produits sanguins labiles.

Les événements postopératoires ont été colligés : infarctus du myocarde postopératoire (défini par une augmentation de troponine US de plus de 60 ng/L, associée à une modification de l'électrocardiogramme et à des signes cliniques spécifiques), fibrillation auriculaire (définie par une apparition de novo d'une arythmie complète par fibrillation atriale), insuffisance cardiaque congestive (définie par une symptomatologie concordante à type de dyspnée ayant nécessité un traitement spécifique), accident vasculaire cérébral (défini par l'apparition de signes neurologiques focaux nouveaux) et le décès.

Ces événements postopératoires ont été recueillis de façon prospective selon des définitions précises.

Chez tous les malades, un bilan biologique avec dosage de la troponine ultra-sensible (ng/L), l'hémoglobine (g/dL) et la créatinine (mmol/L) a été réalisé en préopératoire et à J1, J3 et J5 postopératoire.

4. Protocole de prise en charge

a. Prise en charge préopératoire :

Au sein de ce service, tous les patients programmés pour une chirurgie de l'aorte abdominale bénéficiaient d'une consultation d'anesthésie par un anesthésiste sénior de chirurgie vasculaire.

Au cours de cette visite, une évaluation préopératoire, la prescription d'exams complémentaires si nécessaire et la gestion des différents traitements pris par le patient ont été réalisées.

Les consignes préopératoires au sein de ce service d'anesthésie de Chirurgie Vasculaire étaient standardisées comme suit :

- Les inhibiteurs du système rénine angiotensine étaient arrêtés 24 heures avant la chirurgie chez tous les patients ;
- Les statines ont été poursuivies jusqu'au matin de l'intervention quelles que soient leur dosage ;
- Les bêtabloquants étaient poursuivis jusqu'à la veille de l'intervention ;
- Les antiagrégants plaquettaires (AAP) ont été arrêtés avant la chirurgie : 3 jours avant pour l'acide acétylsalicylique et 5 jours avant pour le clopidogrel.

b. Prise en charge peropératoire :

La prise en charge peropératoire était également standardisée et respectée par l'ensemble de l'équipe d'anesthésie.

A l'arrivée au bloc étaient ainsi réalisées :

- la mise en place du monitoring non invasif de routine ;
- la pose d'une voie veineuse périphérique ;
- la mise en place d'un cathéter artériel radial de préférence après réalisation d'un test d'Allen ou à défaut un cathéter artériel huméral en cas d'échec de cathétérisme radial.

Il s'agit d'un monitoring conforme aux recommandations cliniques qui encadrent la surveillance hémodynamique des patients opérés de chirurgie aortique.

Un monitoring de la profondeur d'anesthésie par index bispectral de l'encéphalogramme était systématiquement mis en place. L'objectif accepté pour une prise en charge chirurgicale est une valeur de BIS comprise entre 40 et 60.

L'ensemble des patients bénéficiait de la réalisation d'une anesthésie générale par Propofol et Sufentanil intraveineux à objectif de concentration cérébrale (modèle de Schnider pour le propofol et de Gepts pour le sufentanil) associée à une curarisation par atracurium en perfusion continue mise en place pour assurer une curarisation durant toute la prise en charge chirurgicale.

Une antibioprofylaxie conforme aux recommandations de la SFAR était administrée.

Les patients étaient tous intubés et ventilés en ventilation assistée contrôlée de manière usuelle à 50% de FiO₂, ajustable selon les données cliniques.

Une deuxième voie veineuse périphérique était mise en place après l'induction anesthésique ou, en fonction du terrain du patient, il était laissé la possibilité de mettre en place un cathéter veineux central jugulaire interne sous échographie.

Un transfuseur-réchauffeur à grande vitesse était installé pour chaque patient et relié à la deuxième voie veineuse ou à une voie dédiée du cathéter veineux central.

La pose d'une sonde urinaire était réalisée par l'équipe chirurgicale.

L'installation du patient était effectuée de manière conjointe avec les deux équipes selon la voie d'abord chirurgicale : décubitus dorsale en cas de laparotomie et en décubitus latéral droit en cas de lombotomie.

Un système de récupération de sang autologue (CellSaver®) était mis en place pour chaque patient en l'absence de contre-indication.

Un réchauffement par air pulsé et un réchauffement des solutés de remplissage étaient mis en place afin de limiter l'hypothermie. La température du patient était suivie par un capteur œsophagien.

L'expansion volémique était assurée par l'utilisation de cristalloïdes. L'usage des colloïdes était laissé à la discrétion de l'anesthésiste responsable du patient. Les hydroxyéthylamidons étaient contre-indiqués chez les malades souffrant de sepsis sévère, d'insuffisance rénale ou de défaillance multiviscérale. La posologie maximale des colloïdes était de 30 ml/kg.

Tous les patients opérés bénéficiaient d'une stratégie de transfusion libérale. Le seuil transfusionnel périopératoire respecté par l'ensemble de l'équipe était fixé à 10 g/dl et basé sur les données d'un analyseur de l'hémoglobine de type HemoCue®.

c. Prise en charge postopératoire

En période postopératoire, tous les patients opérés de chirurgie de l'aorte abdominale bénéficiaient d'une surveillance d'au moins 24 heures en salle de surveillance post interventionnelle.

Des séances intermittentes de ventilation non-invasive étaient mise en place de façon systématique afin de limiter le risque d'atélectasie pulmonaire.

L'analgésie était assurée par une pompe PCA morphine contrôlée par le patient.

Les traitements par ISRAA et par bêtabloquant étaient réintroduits après contrôle de la stabilité hémodynamique du patient.

Les traitements antiagrégants plaquettaires étaient repris à distance du risque hémorragique de la chirurgie

5. Critère de jugement principal

L'interaction entre les médicaments cardiovasculaires et la morbi-mortalité postopératoire a été analysée grâce à un critère composite comprenant :

- La survenue d'un dommage myocardique ischémique postopératoire (*myocardial injury after non cardiac surgery* [MINS]) selon Devereaux défini comme un taux de troponine ultrasensible postopératoire supérieur à 60 ng/l associé à une augmentation de plus de 100 % en comparaison de la troponine préopératoire ;
- La mortalité toutes causes ;
- La survenue d'un évènement cardiovasculaire grave (ECV) au cours de la période suivant l'hospitalisation. Ce critère est classique dans les études centrées sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Il n'en existe pas de définition consensuelle³³. Nous avons regroupé sous la dénomination ECV : la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC ou AIT), d'un épisode d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), d'un passage en fibrillation auriculaire (FA) ou d'un infarctus du myocarde postopératoire. Ces éléments sont concordants avec la littérature récente^{34,35}.

6. Analyse statistique

Les patients opérés ont été divisés en deux groupes en fonction de l'importance du saignement peropératoire :

- Un groupe « saignement normal » défini par la transfusion inférieure de 3 bols de sang (BS) autologue (CellSaver®) et/ou Concentrés de Globules Rouges (CGR) ;
- Un groupe « saignement important » défini par la transfusion supérieure ou égale à 3 bols de sang autologue (CellSaver®) et/ou CGR.

Pour chaque type de saignement, la survenue d'un dommage myocardique postopératoire et des critères composites de morbi-mortalité ont été analysés en fonction de la prise, par le patient, de trois médicaments cardiovasculaires susceptibles de modifier la survenue de complications postopératoires face au saignement :

- L'administration de statines : les statines ont été divisées selon la dose prise par le patient :
 - Statines à faible dose ;
 - Statines à forte dose : Atorvastatine (≥ 40 mg/j), Rosuvastatine (≥ 10 mg/j).
- Les bêtabloquants ;
- Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, qu'il s'agisse d'un bloqueur de l'angiotensine 2 ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Les variables discrètes sont exprimées en nombre (et en pourcentage) et analysées selon un test du Chi-deux (χ^2) ou un test exact de Fischer.

Les variables quantitatives continues sont décrites en médiane et interquartiles [25ème ; 75ème percentiles] ou moyenne et écart-type et comparées selon un test de Student.

Les tests étaient bilatéraux et le risque alpha a été fixé à 5%. Les analyses ont été effectuées avec l'aide du site BiostaTGV via le logiciel de statistique R.

7. Considération éthique

Ce projet a reçu l'autorisation du Comité Protection des Personnes de la Pitié-Salpêtrière (Paris, France). Les patients étaient informés de l'utilisation future de leurs données à des fins de recherche et un consentement verbal était obtenu.

Cette étude ne modifiait pas la prise en charge thérapeutique habituelle des patients. Elle ne modifiait pas non plus leur surveillance hémodynamique. Aucun prélèvement supplémentaire n'a été réalisé. En accord avec la législation en vigueur, aucun accord écrit n'était alors nécessaire.

Le recueil des données biologiques ne nécessitait pas l'information de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés puisque celles-ci étaient issues de la base de données du laboratoire hospitalier.

III. RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

719 patients ont été inclus et analysés sur la période de l'étude.

356 patients ont présenté un saignement normal et 363 patients un saignement qualifié d'important.

Dans le groupe « saignement normal », la moyenne de transfusion de bols de sang autologue ou de CGR était de 0,9 contre 5,5 dans le groupe « saignement important ».

L'ensemble des caractéristiques des patients des deux groupes est résumé dans le tableau 1. Les patients présentant un « saignement important » avaient plus de coronaropathie et d'HTA par rapport aux patients présentant un « saignement normal ». Cependant, il n'y avait pas de différence concernant le score de Lee.

Les patients du groupe « saignement important » bénéficiaient plus fréquemment d'un traitement par ISRA, par bêtabloquants et par statines. Il n'y avait pas de différence concernant le traitement antiagrégant plaquettaire.

Il s'agissait aussi de patients plus âgés (66,8 ans vs 69,5 ans, $p < 0,001$) et qui sont opérés pour un anévrisme de l'aorte abdominale par chirurgie ouverte avec 9 patients pris en charge par endoprothèse dans le groupe « saignement important » contre 78 patients dans le groupe « saignement normal ».

L'hémoglobine préopératoire était identique en préopératoire (14,9 g/dL vs 14,5 g/dL, $p = 0,68$) ainsi que l'hémoglobine postopératoire entre les deux groupes (11,8 g/dL vs 11,9 g/dL, $p=0,23$). Le taux d'hémoglobine postopératoire est donc similaire dans les deux groupes malgré un saignement différent.

Tableau 1. Caractéristiques des patients en fonction de l'importance du saignement.

Les données sont exprimées en effectif (pourcentage %) ; moyenne (\pm écart type) ; médiane [1er ; 3ème quartile]. *p < 0,05

| | Saignement normal | Saignement important | p |
|---|--------------------|----------------------|----------|
| Patient | 356 (49,5%) | 363 (50,5%) | |
| Homme | 298 (83,7%) | 311 (85,7%) | 0,46 |
| Age | 66,8 (\pm 10,9) | 69,5 (\pm 9,7) | < 0,001* |
| Coronaropathie | 121 (34,0%) | 156 (43,0%) | 0,013* |
| ICC | 10 (2,8%) | 9 (2,5%) | 0,78 |
| BPCO | 125 (35,1%) | 95 (26,2%) | 0,009* |
| AIT/AVC | 39 (11,0%) | 36 (9,9%) | 0,65 |
| HTA | 229 (64,3%) | 295 (81,3%) | < 0,001* |
| Diabète sous insuline | 13 (3,7%) | 11 (3,0%) | 0,64 |
| IRC | 99 (27,8%) | 109 (30,0%) | 0,51 |
| Tropo préop (ng/L) | 11,7 [4,8 : 12,6] | 14,4 [6,8 : 17,1] | 0,05 |
| Hb préop (g/dL) | 14,9 [12,8 : 14,8] | 14,5 [12,6 : 14,6] | 0,68 |
| Hb postop (g/dL) | 11,8 [10,8 : 12,7] | 11,9 [11 : 12,8] | 0,23 |
| Score de Lee \geq 2 | 51 (14,3%) | 57 (15,7%) | 0,61 |
| Nbr CGR/BS | 0,9 (\pm 0,9) | 5,5 (\pm 3,2) | < 0,001* |
| Médicaments | | | |
| Statine | 250 (70,2%) | 281 (77,4%) | 0,028* |
| Statine fort | 87 (24,4%) | 120 (33,1%) | 0,01* |
| Statine faible | 163 (45,8%) | 161 (44,4%) | 0,7 |
| Bétabloquant | 121 (34,0%) | 162 (44,6%) | 0,004* |
| ISRAA | 158 (44,4%) | 226 (62,3%) | < 0,001* |
| AAP | 278 (78,1%) | 302 (83,2%) | 0,083 |
| Type de chirurgie | | | |
| AAA | 217 (61,0%) | 269 (74,1%) | < 0,001* |
| Sténose | 139 (39,0%) | 94 (25,9%) | < 0,001* |
| Endoprothèse | 78 (21,9%) | 9 (2,5%) | < 0,001* |

2. Incidence du critère de jugement principal dans la population

Le taux de survenue du critère de jugement principal a été de 27,1%, soit 195 événements au total. Tableau 2

La morbi-mortalité a été plus élevée dans le groupe « saignement important » par rapport au groupe « saignement normal » : 120 événements (33,1%) contre 75 événements (21,1%), $p < 0,001$. Tableau 2

Cette morbi-mortalité concernait principalement la survenue d'une fibrillation auriculaire et de décès.

Le saignement important n'a pas majoré la survenue d'un MINS ou d'un SCA postopératoire.

Tableau 2. Survenue du critère composite (Décès, ECV et MINS) en fonction de l'importance du saignement peropératoire.

Les données sont exprimées en effectif (pourcentage %) ; * $p < 0,05$

| | Saignement normal | Saignement important | p |
|------------------------|-------------------|----------------------|----------|
| Morbi-mortalité | 75 (21,1%) | 120 (33,1%) | < 0,001* |
| SCA | 22 (6,2%) | 19 (5,2%) | 0,58 |
| FA | 12 (3,4%) | 29 (8,0%) | 0,0075* |
| AIT/AVC | 2 (0,6%) | 2 (0,6%) | 1 |
| ICC | 5 (1,4%) | 9 (2,5%) | 0,3 |
| Décès | 3 (0,8%) | 14 (3,9%) | 0,0078* |
| MINS | 31 (8,7%) | 47 (12,9%) | 0,068 |

3. Evaluation du critère de jugement principal selon la prise des médicaments cardiovasculaires.

Concernant la survenue du critère de jugement principal en fonction des traitements cardiovasculaires chez les patients présentant un saignement normal, l'ensemble des résultats est résumé dans le tableau 3.

Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la prise de bêtabloquants ou la prise de statines, même à forte dose.

La survenue du critère de jugement principal est significativement plus importante chez les patients bénéficiant d'un traitement par ISRAA (25,9% vs 17,2%, $p = 0,04$).

Concernant le groupe présentant un saignement peropératoire important, il n'y a pas de différence significative concernant la prise d'un traitement par bêtabloquants ou la prise de statines même à une forte dose (Tableau 4).

Par ailleurs, la survenue de complications est significativement plus élevée chez les patients ayant un traitement par ISRAA au long cours (37,2% vs 26,3%, $p = 0,03$).

Tableau 3. Survenue du critère composite (Décès, ECV et MINS) en fonction de la prise, par le patient, de trois médicaments cardiovasculaires dans le groupe saignement normal.

Les données sont exprimées en effectif (pourcentage %). * $p < 0,05$

| | Patients (%) | Critère composite (%) | p |
|--------------------|--------------|-----------------------|-------|
| Bétabloquant | 121 (34) | 28 (23,1) | 0,49 |
| Pas Bétabloquant | 235 (66) | 47 (20) | |
| ISRAA | 158 (44,4) | 41 (25,9) | 0,04* |
| Pas ISRAA | 198 (55,6) | 34 (17,2) | |
| Statine | 250 (70,2) | 59 (23,6) | 0,42 |
| Statine forte dose | 87 (24,4) | 21 (24,1) | 0,17 |
| Pas de statine | 106 (29,8) | 16 (15,1) | |

Tableau 4. Survenue du critère composite (Décès, ECV et MINS) en fonction de la prise, par le patient, de trois médicaments cardiovasculaires dans le groupe saignement important.

Les données sont exprimées en effectif (pourcentage %). * $p < 0,05$

| | Patients (%) | Critère composite (%) | p |
|--------------------|--------------|-----------------------|-------|
| Bétabloquant | 162 (44,6) | 56 (34,6) | 0,58 |
| Pas Bétabloquant | 201 (55,4) | 64 (31,8) | |
| ISRAA | 226 (62,3) | 84 (37,2) | 0,03* |
| Pas ISRAA | 137 (37,7) | 36 (26,3) | |
| Statine | 281 (77,4) | 94 (33,5) | 0,77 |
| Statine forte dose | 120 (33,1) | 46 (38,3) | 0,13 |
| Pas de statine | 82 (22,6) | 26 (31,7) | |

IV. DISCUSSION

Les statines ont fait la preuve d'une grande efficacité pour réduire la morbi-mortalité postopératoire. Cette efficacité se vérifie d'autant plus que l'état de santé du patient est précaire.

Les effets positifs des statines sur le risque opératoire des patients aux réserves cardiovasculaires limitées ont été démontrés et confirmés par de nombreuses études^{38,17}.

En effet, l'administration périopératoire de statines diminue non seulement le risque d'infarctus du myocarde et de décès d'origine cardiaque postopératoire, mais également l'incidence des accidents vasculaires cérébraux et des altérations de la fonction rénale, fréquemment observées en postopératoire de chirurgie vasculaire^{37,38}.

L'effet bénéfique des statines persiste, voire même augmente, dans l'hypothèse où surviennent des complications médicales ou chirurgicales postopératoires (saignement, infection, défaillance multiviscérale)¹⁷.

Ces médicaments agissent de manière très favorable sur la plupart des mécanismes à l'origine du dommage myocardique postopératoire.

Les effets hypolipémiants et pléiotropes de stabilisation de la plaque d'athérome en lien avec des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes, expliquent pourquoi le risque coronaire des patients opérés bénéficiant au long cours de ce traitement est très significativement diminué³⁸.

Les effets bénéfiques des statines ont été mis en évidence aussi bien chez les malades traités au long cours par ces médicaments que chez les patients à risque cardiovasculaire non traités par statines qui se sont vus administrer un traitement une semaine avant l'intervention.

De plus, cet effet n'est contrebalancé par aucun effet délétère per ou postopératoire.

Le faible nombre de malades à traiter par statines pour éviter une complication est impressionnant.

Il est surprenant de constater que toutes les études de la littérature sont concordantes pour démontrer que la survenue de complications cardiovasculaires postopératoires est diminuée

de 20% chez les patients opérés qui bénéficient d'un traitement par statines, alors que la mortalité postopératoire est diminuée de plus de 50%³⁸.

Il est donc surprenant de constater qu'ils ne diminuent pas le risque des complications dans notre analyse.

Cela permet de mettre en évidence l'effet spectaculaire des statines sur la mortalité, qui dépasse de très loin l'effet bénéfique observé sur la seule survenue de complication cardiaque postopératoire.

Les conclusions de l'étude sont donc en contradiction avec différentes études qui décrivent des propriétés protectrices chez le patient vasculaire en période périopératoire.

Ainsi, dans notre étude, il n'y a pas d'effet protecteur mis en évidence chez les patients traités par statines, même en cas de saignement peropératoire important.

Concernant le traitement par bêtabloquants, on pouvait s'attendre, d'après les données de la littérature, à ce que ce traitement majore le risque opératoire en cas de saignement important. C'est d'ailleurs ce qui avait été démontré dans certaines études qui établissent que la prise de bêtabloquants est associée à plus d'hypotension artérielle périopératoire et à une surmortalité postopératoire en cas de saignement important^{39,40}.

L'absence d'augmentation de la morbi-mortalité chez les patients traités par bêtabloquants dans notre observation provient très vraisemblablement du fait que :

- Dans le service de chirurgie vasculaire, la parfaite connaissance du risque de survenue de complications et de défaillance multiviscérale chez les malades sous bêtabloquants face à un saignement important a imposé, chez ces patients, une prise en charge beaucoup plus minutieuse, conduisant à une attention particulière à la correction de la spoliation sanguine (à la fois en termes de volémie et de globules rouges) ;
- Par ailleurs, une politique de transfusion libérale est appliquée chez les malades de chirurgie vasculaire. Pour preuve, on constate le même taux d'hémoglobine quel que soit l'importance du saignement.

Dans la littérature, les bêtabloquants exercent un effet bénéfique conditionnel sur les complications cardiovasculaires postopératoires. Cela signifie que l'effet bénéfique des bêtabloquants n'apparaît que si l'état circulatoire est parfaitement contrôlé pendant la période opératoire et seulement si les patients opérés ne présentent aucune complication médico-chirurgicale pendant toute la période périopératoire.

Dès qu'apparaît une anémie postopératoire, l'effet « protecteur myocardique » des bêtabloquants est supplanté par le risque de survenue d'une insuffisance circulatoire aiguë. Les bêtabloquants limitent en effet les mécanismes compensateurs que l'organisme peut mettre en jeu pour assurer l'oxygénation de l'ensemble des tissus face à une diminution du taux d'hémoglobine.

En conséquence, chez les malades traités par bêtabloquants, toute diminution du taux d'hémoglobine postopératoire les expose à la survenue d'une insuffisance circulatoire aiguë. Ce risque est d'autant plus marqué que les contraintes métaboliques postopératoires sont importantes et que le taux d'hémoglobine postopératoire est abaissé⁴¹.

De nombreuses études ont confirmé que l'anémie (définie dans la plupart des études comme un taux d'hémoglobine inférieur à 10dg/l), est un facteur de risque significatif chez les patients dont le traitement par bêtabloquants avait été poursuivi pendant la période opératoire.

Il apparaît donc indispensable de porter une attention toute particulière sur le taux d'hémoglobine per et postopératoire des patients sous bêtabloquants.

Les risques de complication liés à une hypoxie cérébrale, myocardique et mésentérique qui menacent les patients opérés sous bêtabloquants souffrant d'une anémie sont étayés par la méta-analyse récente publiée dans *Anesthesiology*. Cette dernière démontre que chez les patients à risque cardiovasculaire, une politique transfusionnelle « restrictive » majore de façon très significative le risque de survenue de complication postopératoire liée à une hypoxie myocardique, digestive ou cérébrale⁴².

En effet, dans cette méta-analyse de Hovaguimian and Myles⁴² publiée en 2016, les stratégies transfusionnelles restrictives (seuil transfusionnel à 8g/dL) étaient associées à un risque accru de complications dans des situations combinant des patients à haut risque et

des chirurgies majeures dont la chirurgie aortique par rapport aux stratégies libérales (seuil transfusionnel à 10g/dL).

Les personnes ayant une maladie cardiovasculaire et subissant des procédures cardiaques ou vasculaires semblaient avoir plus d'événements reflétant un approvisionnement insuffisant en oxygène (infarctus du myocarde, trouble du rythme, angor instable, AVC, insuffisance rénale aiguë, ischémie mésentérique, ischémie périphérique survenant dans les 30 jours) et une mortalité plus élevée alors que la survenue d'infection n'était pas différente.

Chez les patients opérés sous bêtabloquants, le risque de dommage myocardique postopératoire est diminué de façon significative tant qu'un saignement « normal » per et postopératoire est noté. Lorsqu'un saignement modéré apparaît, cet effet bénéfique disparaît. Il est alors supplanté par un effet délétère très significatif qui accentue de façon importante la mortalité postopératoire et le risque de survenue d'un syndrome de défaillance multiviscérale face à un saignement important³⁹.

Ces données, en ce qui concerne les bêtabloquants et les statines, paraissent donc en contrariété avec différentes études. Ces contradictions peuvent être expliquées par une meilleure optimisation hémodynamique, un monitoring de l'hémoglobine et une stratégie transfusionnelle libérale appliquée dans notre service.

La stratégie de transfusion optimale chez les patients en chirurgie reste peu claire selon le terrain du patient et le risque chirurgical.

Dans notre étude, les patients ont un taux d'hémoglobine postopératoire supérieur à 10g/dL quel que soit le saignement peropératoire grâce à notre stratégie transfusionnelle libérale.

Cette stratégie de transfusion libérale qui maintient l'hémoglobine postopératoire à un niveau supérieur à un seuil à 10g/dL pendant toute la période opératoire, n'expose pas les malades traités par bêtabloquants à une morbi-mortalité plus importante et ce, quel que soit le saignement peropératoire.

L'absence d'effet bénéfique des statines peut donc s'expliquer par le fait que la stratégie de transfusion libérale va limiter le risque d'ischémie à la fois myocardique mais aussi tissulaire pendant le saignement important.

Dans la chirurgie de l'aorte abdominale, la prise préopératoire d'ISRA est indépendamment associée à une mortalité et la survenue de complications accrues¹³.

Alors que l'inhibition pharmacologique du système rénine-angiotensine est bénéfique chez les malades souffrant d'une pathologie cardiovasculaire, il existe des interactions potentiellement délétères entre cet effet et l'anesthésie, qu'elle soit générale ou rachidienne.

A la différence du système sympathique, essentiellement stimulé par l'intubation et les stimuli nociceptifs de la chirurgie, le système angiotensine est activé par toute baisse du retour veineux, qu'elle résulte d'une hypovolémie ou des effets de l'anesthésie.

Les ISRA majorent l'effet hypotenseur de l'induction et de l'entretien de l'anesthésie^{43,44}. En effet, d'une part ces médicaments entravent l'action d'un mécanisme compensateur essentiel pour maintenir la pression artérielle face à une diminution des conditions de charge ventriculaire gauche et, d'autre part, ils se comportent principalement comme des vasodilatateurs touchant à la fois le système résistif et capacitif.

Par ailleurs, ils limitent la vasoconstriction artérielle et veineuse induite par les agonistes sympathiques.

Chez le patient hypertendu ou insuffisant cardiaque, aucun risque d'accès hypertensif, d'insuffisance ventriculaire gauche congestive ou d'accident ischémique n'est à craindre dans les jours qui suivent l'arrêt d'un traitement par IEC.

Lorsque le traitement par ISRA est poursuivi jusqu'au matin de l'intervention, les patients n'en tirent aucun bénéfice en termes de stabilité hémodynamique per ou postopératoire. En effet, cela ne limite pas les élévations de pression artérielle induites par les stimuli nociceptifs et n'assure pas la prévention des accès hypertensifs postopératoires.

En revanche, la poursuite du traitement par ISRA jusqu'au matin de l'intervention accentue de façon significative les effets hypotenseurs de l'anesthésie générale, exposant dans certains cas à la survenue d'un collapsus à l'induction ou en peropératoire⁴⁵. Cette donnée a été confirmée par une méta-analyse récente, démontrant que les patients opérés sous ISRA ont un risque très significativement accru de développer sous anesthésie une hypotension artérielle nécessitant l'administration de vasopresseur¹³.

Cet effet hypotenseur est particulièrement marqué chez les patients traités pour une hypertension artérielle en raison de l'altération de la compliance ventriculaire gauche associée à la cardiopathie hypertensive. En revanche, chez les opérés souffrant d'une insuffisance ventriculaire gauche congestive, l'effet hypotenseur de l'anesthésie est limité par le couplage ventriculo-artériel.

Les baisses tensionnelles observées pendant l'anesthésie générale ou rachidienne chez les malades traités par ISRA sont limitées par le maintien pendant la période opératoire d'une volémie efficace associée si besoin à l'administration d'éphédrine¹³ plus adaptée que la phényléphrine.

Afin de restaurer l'activité de l'enzyme de conversion et/ou l'action de l'angiotensine II, certains auteurs ont préconisé un arrêt des ISRA de 48 heures, et ce, tout particulièrement en présence de facteurs aggravant l'instabilité hémodynamique comme une chirurgie hémorragique, une hypertension sévère de longue date, une association thérapeutique hypotensive ou encore une dysfonction diastolique importante¹³.

L'efficacité ainsi que l'innocuité de cette pratique ont été démontrées⁴⁶. Cette attitude permet de réduire l'incidence des hypotensions artérielles à l'induction mais n'élimine pas totalement leur risque. Elle est d'autant plus justifiée que l'arrêt des ISRA ne s'associe pas à un effet rebond de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque en périopératoire. Bien que le délai d'arrêt doive être adapté aux propriétés pharmacocinétiques des ISRA, un arrêt de 24 heures permet de réduire significativement le risque d'hypotension à l'induction.

Une étude randomisée et contrôlée récente, a montré que l'arrêt préopératoire des inhibiteurs du système rénine-angiotensine n'exposait à aucune élévation tensionnelle anormale pré, per ou postopératoire et n'était à l'origine d'aucune complication périopératoire⁴⁶.

La réunion formalisée d'experts organisée par la Société française d'anesthésie-réanimation en 2009 recommande :

- l'arrêt des ISRA (IEC ou ARA II) au moins 12 heures avant une intervention lorsque ceux-ci constituent un traitement de fond de l'hypertension artérielle ;
- leur maintien lorsqu'ils sont prescrits dans le cadre d'une insuffisance cardiaque ou de la prévention du remodelage ventriculaire.

Dans les deux cas, ils seront repris en postopératoire dès la restauration d'un état hémodynamique satisfaisant et en l'absence de dysfonction rénale évolutive.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, il est donc recommandé de poursuivre le traitement par ISRA. Il faut noter que chez ces malades, la poursuite du traitement ISRA favorise en peropératoire la fonction ventriculaire gauche au détriment de l'équilibre tensionnel.

C'est pourquoi, si l'intervention chirurgicale expose à des modifications significatives de la volémie ou à des anomalies tensionnelles, l'arrêt des ISRA est indiqué avant l'intervention pour éviter la survenue d'épisode d'hypotension artérielle per ou postopératoire chez les insuffisants cardiaques, épisode qu'il est souvent très difficile à corriger.

Dans notre étude, les patients prenant un traitement ISRA au long cours ont une morbi-mortalité plus élevée, que le saignement soit faible ou important alors même que ce traitement est arrêté depuis 24h.

Cela démontre que, chez ces malades, le point crucial n'est pas seulement le maintien du taux d'hémoglobine mais surtout le maintien de la volémie qui conditionne l'état circulatoire afin de limiter les conséquences ischémiques peropératoires. En effet la spoliation sanguine est non seulement une perte de globules rouges mais également une hypovolémie qui est difficile de compenser de façon prolongée en postopératoire surtout chez ses patients dont le système rénine-angiotensine est bloqué.

La médecine périopératoire qui consiste notamment à optimiser la gestion des traitements cardiovasculaires est donc l'un des facteurs qui conditionne le risque cardiovasculaire postopératoire.

L'administration per et postopératoire de ces médicaments doit tenir compte du risque du patient et des événements de la période opératoire pour lesquels ces médicaments augmentent la vulnérabilité du patient opéré.

Certaines limites de notre étude sont toutefois à soulever.

En premier lieu, il s'agit d'une étude observationnelle et monocentrique responsable d'un effet centre. Les habitudes du service de chirurgie font que la proportion de patients atteints d'AAA et opérés par chirurgie à ciel ouvert est élevée par rapport au traitement endovasculaire qui est devenu le traitement de référence dans d'autres centres⁴⁷.

Une étude expérimentale randomisée ne serait pas réalisable en ce qui concerne l'hypothèse testée dans cette étude, et ce, en raison de l'incapacité actuelle de prédire un saignement sévère avant la chirurgie de l'aorte abdominale.

Les patients opérés ont été divisés en deux groupes en fonction de l'importance du saignement peropératoire basée sur la pratique clinique quotidienne de l'équipe d'anesthésie du service de chirurgie vasculaire.

Une autre limite tient à ce qu'un nombre plus important de patients bénéficiant d'un traitement endovasculaire dans le groupe saignement normal. Une récente méta-analyse a mis en évidence une mortalité et une morbidité à court terme plus faible chez ces patients comparées au patient bénéficiant d'une chirurgie à ciel ouvert¹.

Nous nous sommes intéressés à un seul type de chirurgie à risque élevé. Les événements étudiés sont généralement moins fréquents dans d'autres types de chirurgie à risque faible ou modéré. Nous nous attendons à ce que les résultats observés soient moins marqués dans les chirurgies moins hémorragiques.

Il existe une limitation spécifique concernant la survenue des AVC car tous les patients ont bénéficié d'un Doppler artériel des troncs supra-aortiques afin de dépister une sténose carotidienne avant la chirurgie, et une endartériectomie carotidienne chirurgicale a été réalisée si nécessaire avant la chirurgie aortique. Cela pourrait avoir réduit l'incidence des AVC postopératoire.

Bien que plusieurs paramètres aient été pris en compte, nous n'avons pas ajusté nos résultats pour corriger les comparaisons multiples et nos résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

V. CONCLUSION

Aucune augmentation significative de la morbi-mortalité périopératoire n'a été mise en évidence chez les opérés traités au long cours sous bêtabloquants, même lorsqu'ils ont présenté un saignement important.

L'optimisation de la volémie peropératoire et surtout une stratégie transfusionnelle libérale peropératoire rendent vraisemblablement compte de l'absence de majoration du risque opératoire, alors même que ces opérés ont un système sympathique dont l'action est limitée.

Contrairement à ce que l'on pouvait attendre, en raison de l'effet pléiotrope des statines chez les opérés traités au long cours par ces médicaments, aucun effet protecteur n'a été observé en cas de saignement important périopératoire.

La stratégie transfusionnelle libérale, appliquée à tous les patients de l'étude, qui a maintenu un taux d'hémoglobine peropératoire supérieur à 10 g/dl explique vraisemblablement les résultats retrouvés concernant l'absence de majoration du risque opératoire en cas de saignement chez les opérés sous bêtabloquants et l'absence d'effet protecteur des opérés traités au long cours par statines.

Chez les opérés sous bloqueur du système rénine-angiotensine, qui ont un risque augmenté en cas de saignement important peropératoire, une attention toute particulière doit être portée au maintien de la volémie adaptée et à une stratégie transfusionnelle assurant un taux d'hémoglobine plasmatique supérieur à 10 g/dl.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, Blankensteijn JD, Lederle FA, Becquemin JP, Greenhalgh RM; EVAR-1, DREAM, OVER and ACE Trialists. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg.* 2017;104:166-178.
2. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative Major Adverse cardiovascular and Cerebrovascular Events Associated With Noncardiac Surgery. *JAMA Cardiol.* 2017;2:181-187.
3. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2015;373:2258-69.
4. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM, EVAR trial investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:2366-2374.
5. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E; Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2538-47.
6. Lurati Buse GA, Bolliger D, Seeberger E, Kasper J, Grapow M, Koller MT, Seeberger MD, Filipovic M. Troponin T and B-type natriuretic peptide after on-pump cardiac surgery: prognostic impact on 12-month mortality and major cardiac events after adjustment for postoperative complications. *Circulation.* 2014;130:948-57.
7. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccari BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkobrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearse RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga

- G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwer M, Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012;307:2295-304.
8. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MTV, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120:564-78.
 9. Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, Jouglu E. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology*. 2006;105:1087-97.
 10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-35.
 11. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Málaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839-47.
 12. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Société Française de Cardiologie. Prise en charge du coronarien qui doit être opéré en chirurgie non cardiaque. *Recommandations Formalisées d'Experts 2010*.
 13. Railton CJ, Wolpin J, Lam-McCulloch J, Belo SE. Renin-angiotensin blockade is associated with increased mortality after vascular surgery. *Can J Anaesth*. 2010;57:736-44.
 14. Jørgensen ME, Hlatky MA, Køber L, Sanders RD, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Jensen PF, Andersson C. β -Blocker-Associated Risks in Patients With Uncomplicated Hypertension Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA Intern Med*. 2015;17:1923-31.
 15. Beckman JA, Creager MA. The nonlipid effects of statins on endothelial function. *Trends Cardiovasc Med*. 2006;16:156-62.
 16. De Martino RR, Eldrup-Jorgensen J, Nolan BW, Stone DH, Adams J, Bertges DJ, Cronenwett JL, Goodney PP; Vascular Study Group of New England. Perioperative

management with antiplatelet and statin medication is associated with reduced mortality following vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2014;59:1615-21

17. Le Manach Y, Ibanez Esteves C, Bertrand M, Goarin JP, Fléron MH, Coriat P, Koskas F, Riou B, Landais P. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology.* 2011;114:98-104.
18. Guay J, Ochroch EA. Effects of adding statins before surgery on mortality and major morbidity: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:255-66.
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.
20. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;253:281-344.
21. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association Between Intensity of Statin Therapy and Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2:47-54.
22. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:2437-45.
23. Ribeiro RA, Ziegelmann PK, Duncan BB, Stella SF, da Costa Vieira JL, Restelatto LM, Moriguchi EH, Polanczyk CA. Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients. *Int J Cardiol.* 2013;166:431-9.

24. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555-62.
25. Turan A, Yang D, Bonilla A, Shiba A, Sessler DI, Saager L, Kurz A: Morbidity and mortality after massive transfusion in patients undergoing non-cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2013;60:761-70
26. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, Salloum R, Meredith UW, Osler TM: Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;114:283-92.
27. Le Manach Y, Perel A, Coriat P, Godet G, Bertrand M, Riou B. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*. 2005;102:885-91.
28. Godet G, Riou B, Bertrand M, Fléron MH, Goarin JP, Montalescot G, Coriat P. Does preoperative coronary angioplasty improve perioperative cardiac outcome? *Anesthesiology*. 2005;102:739-46.
29. Le Manach Y, Godet G, Coriat P, Martinon C, Bertrand M, Fléron MH, Riou B. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg*. 2007;104:1326-33.
30. Foucrier A, Rodseth R, Aissaoui M, Ibanes C, Goarin JP, Landais P, Coriat P, Le Manach Y. The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery. *Anesth Analg*. 2014;119:1053-63.
31. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100:1043-9.
32. Boersma E1, Kertai MD, Schouten O, Bax JJ, Noordzij P, Steyerberg EW, Schinkel AF, van Santen M, Simoons ML, Thomson IR, Klein J, van Urk H, Poldermans D. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med*. 2005;118:1134-41.

33. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:701-7.
34. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, Almassi GH, Kozora E, Bakaeen F, Cleveland JC Jr, Bishawi M, Grover FL; Veterans Affairs ROOBY-FS Group. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *N Engl J Med.* 2017;377:623-632.
35. Gargiulo G, Windecker S, da Costa BR, Feres F, Hong MK, Gilard M, Kim HS, Colombo A, Bhatt DL, Kim BK, Morice MC, Park KW, Chieffo A, Palmerini T, Stone GW, Valgimigli M. Short term versus long term dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stent in patients with or without diabetes: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ.* 2016;355:i5483.
36. Le Manach Y, Coriat P, Collard CD, Riedel B. Statin Therapy within the Perioperative Period. *Anesthesiology.* 2008;108:1141-6
37. Molnar AO, Coca SG, Devereaux PJ, Jain AK, Kitchlu A, Luo J, Parikh CR, Paterson JM, Siddiqui N, Wald R, Walsh M, Garg AX. Statin Use Associates with a Lower Incidence of Acute Kidney Injury after Major Elective Surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:939-46
38. Berwanger O, Le Manach Y, Suzumura EA, Biccard B, Srinathan SK, Szczeklik W, Santo JA, Santucci E, Cavalcanti AB, Archbold RA, Devereaux PJ; VISION Investigators. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: the VISION study. *Eur Heart J.* 2016;37:177-85.
39. Le Manach Y, Collins GS, Ibanez C, Goarin JP, Coriat P, Gaudric J, Riou B, Landais P. Impact of Perioperative Bleeding on the Protective Effect of β -Blockers during Infrarenal Aortic Reconstruction. *Anesthesiology.* 2012;117:1203-11.
40. Jørgensen ME, Hlatky MA, Køber L, Sanders RD, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Jensen PF, Andersson C. β -Blocker–Associated Risks in Patients With Uncomplicated Hypertension Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1923-31

41. Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, McCluskey S, Tait G, Mitsakakis N et al. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade : a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2010;112:25-33.
42. Hovaguimian F, Myles PS. Restrictive versus Liberal Transfusion Strategy in the Perioperative and Acute Care Settings: A Context-specific Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology*. 2016;125:46-61.
43. Kheterpal S, Khodaparast O, Shanks A, O'Reilly M, Tremper KK. Chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker therapy combined with diuretic therapy is associated with increased episodes of hypotension in noncardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22:180-6.
44. Kheterpal S, O'Reilly M, Englesbe MJ, Rosenberg AL, Shanks AM, Zhang L, Rothman ED, Campbell DA, Tremper KK. Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery. *Anesthesiology*. 2009;110:58-66.
45. Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? *Anesth Analg*. 2001;92:26-30.
46. Twersky RS, Goel V, Narayan P, Weedon J. The risk of hypertension after preoperative discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists in ambulatory and same-day admission patients. *Anesth Analg*. 2014;118:938-44.
47. Paravastu SCV, Jayarajasingam R, Cottam R, Palfreyman SJ, Michaels JA, Thomas SM. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.

Interactions entre les traitements cardiovasculaires pris au long cours et la morbi-mortalité postopératoire chez les patients de chirurgie aortique en fonction de l'importance du saignement peropératoire

Résumé : La chirurgie aortique est une chirurgie majeure avec une mortalité élevée. La gestion des médicaments cardiovasculaires est une étape essentielle de la prévention des complications postopératoires.

L'objectif est d'évaluer le rôle des traitements cardiovasculaires sur la morbi-mortalité selon le saignement peropératoire chez les opérés de l'aorte abdominale.

Etude observationnelle rétrospective incluant les patients opérés de chirurgie aortique divisés en 2 groupes selon le saignement peropératoire. Le critère de jugement principal est la survenue d'un MINS, d'un infarctus du myocarde, d'un AVC, d'une insuffisance cardiaque, d'une fibrillation auriculaire et du décès intra-hospitalier. Ce critère est évalué en fonction des traitements (statine, bêtabloquant et ISRAA) pris par les patients.

719 patients ont été inclus, 363 avec un saignement important et 356 un saignement normal. Au total, il y a 195 événements avec une morbi-mortalité plus élevée dans le groupe saignement important (33,1% vs 21,1%, $p < 0,001$). La survenue du critère de jugement principal est plus importante chez les patients sous ISRAA dans le groupe «saignement normal» (25,9% vs 17,2%, $p = 0,04$) ainsi que dans le groupe «saignement important» (37,2% vs 26,3%, $p = 0,03$). Il n'y a pas de différence concernant les patients sous bêtabloquant ou statine quel que soit le saignement.

La morbi-mortalité postopératoire est plus importante chez les patients traités par ISRAA et ce, quel que soit le saignement peropératoire.

Mots clés : Chirurgie aortique, Saignement peropératoire, Morbi-mortalité postopératoire, Médicaments cardiovasculaires, MINS, Statine

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**

Titre anglais : Interactions between long-term cardiovascular therapy and postoperative morbi-mortality in aortic surgery patients by the importance of intraoperative bleeding