



**HAL**  
open science

# Taux plasmatique de fibrinogène préopératoire et saignement sévère en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle

Stefano Mion-Viglino

► **To cite this version:**

Stefano Mion-Viglino. Taux plasmatique de fibrinogène préopératoire et saignement sévère en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02430742

**HAL Id: dumas-02430742**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02430742>**

Submitted on 7 Jan 2020

**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.

**Université de Bordeaux  
UFR Sciences Médicales**

**Année 2019**

**Thèse n° 3061**

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME d'Etat de DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement le 18 Juin 2019

par

**Stefano MION-VIGLINO**

Né le 14/05/1990 à Paris XIIe

**Taux plasmatique de fibrinogène préopératoire et saignement  
sévère en chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle**

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Cedrick ZAOUTER

Rapporteur :

Monsieur le Professeur Pascal Colson

Jury :

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA  
Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS  
Monsieur le Professeur Laurent BARANDON  
Madame le Docteur Christine MOUTON  
Monsieur le Docteur Alain REMY  
Monsieur le Docteur Cedrick ZAOUTER

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge

*... Che, non meno che saver, dubbiar mi aggrada.*

*... Car non moins que savoir, douter m'est agréable.*

Dante Alighieri, La Divine Comédie

# Remerciements

A mon jury. Vous me faites l'honneur de juger l'acte final de onze années d'apprentissage. Sans votre implication universitaire et celle de vos pairs, je manquerais des qualités essentielles à l'exercice médical. Je vous remercie d'avoir bien voulu mener cette mission, pour mes jeunes collègues et moi-même, avec patience et passion.

A vous, monsieur le Professeur Ouattara. Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Pour votre implication pédagogique, votre patience (notamment au cours de l'élaboration de ce manuscrit), votre disponibilité. Pour les opportunités que vous m'avez offertes, passées ou futures. Je saurai être à la hauteur de votre confiance.

A vous, monsieur le Professeur Biais. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Pour avoir su trouver l'exact équilibre qui garantit un travail d'équipe performant et humain, entre bienveillance, encouragement au dépassement de soi, rigueur. Vous aurez été juge de l'intégralité de mon parcours d'interne (oral et mémoire et thèse). Je vous souhaite le meilleur

A vous, monsieur le Professeur Barandon. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. J'éprouve un profond respect pour les qualités chirurgicales que vous incarnez. Votre maîtrise de votre art, votre détermination, votre sens du travail d'équipe, l'accueil chaleureux que vous m'avez toujours réservé au cardio. Chacune de nos interactions s'est traduite par des enseignements.

A vous, monsieur le Professeur Colson. Vous m'avez fait l'honneur d'avoir bien voulu être rapporteur de ce travail, et d'avoir accepté d'y investir l'énergie nécessaire à sa finalisation, malgré les délais imposés par cette dernière ligne droite. Merci de vos conseils essentiels.

A vous, Dr Mouton, pour votre immédiat intérêt pour ce travail, votre implication et vos conseils, les projets que j'ai tiré de nos discussions. Pour la mine d'enseignement et d'informations qu'ont été nos entretiens téléphoniques, dont la majorité a eu lieu au cours de mon internat, avant même que ce projet de thèse ne voie le jour.

A toi Alain. Merci de ta personnalité, de tes enseignements, de ton sens clinique, et des inoubliables moments au cardio. Mon post-internat est une évidence depuis mon troisième semestre, en grande partie grâce à notre rencontre.

A toi Cedrick, merci pour les portes que tu m'as ouvertes, pour le compagnonnage que tu as entrepris. Je suis honoré que tu diriges ce travail. Il est l'aboutissement de mon activité scientifique dont tu as été le principal instigateur.

A ma famille. Parce que rien, jamais, ne me comblera autant qu'un repas qui nous réunit. A notre inaccessible bout de paradis piémontais.

A mes parents. Tout ce que je suis aujourd'hui, je le dois à votre amour, à vos leçons, à vos sacrifices. A toi Maman, pour avoir su glisser dans toute cette science (depuis fort longtemps) l'art et la culture, l'humanisme, l'espoir du progrès. красота спасет мир. A toi Papa, tu m'as inspiré mes passions, je te dois mes plus beaux voyages, et tout ce que je sais faire de mes mains qui n'est pas de la médecine. Je souhaite vous rendre chaque jour aussi fiers d'être mes parents, que je le suis d'être votre fils. A mon frère et ma sœur, nous resterons à jamais des gamins. A nos années d'insouciance, à nos querelles sans fin.

A toi Mamie, à tes histoires, à ta présence pour tous les moments forts de ma vie. J'espère n'avoir laissé passer aucune faute d'orthographe.

A mes cousines, cousins, oncles et tantes, désormais répartis aux quatre coins de la France. A la douce nostalgie qui accompagne chacune de nos retrouvailles. A la chance d'avoir une si grande famille.

A la mémoire de mon grand-père. Ton influence est permanente.

A tutta la mia famiglia italiana. Nonni, zie e zii, cugine e cugini. Sono orgogliosissimo di questo retaggio culturale. Imagini di Vigodarzere sono per sempre impresse nella mia memoria. Vi voglio tanto bene, ci vediamo fra poco.

A toi Véro. A nos aventures, nos kilomètres, que nous les ayons parcourus ensemble ou qu'ils nous aient séparés. A notre alchimie, à ton art de la contradiction, à notre Océan. A ta plus belle qualité : le souci ne dure jamais.

A mes amis. Vous avez rendu inoubliables le voyage qui m'a mené à ce moment. Je vous remercie du fond du cœur.

A notre caravane pour Bordeaux, Maxence (G's4Life), Lucille (premier jour à Mont de Marsan), BenZ (NulZ), Gobain (les vidéos de vagues au petit Quebec avant notre première soirée à Bordeaux).

A notre équipage de souqueurs d'artemuses, Etienne (recensement de grains de sable par 40 mètres de profondeur), Claire (soleil + trauma facial (grave) à vélo la veille du premier jour en psy), Clem (ueshh/rnard), Laura (silences après une munty), Jess (Trawagan). A notre prochaine nav'.

A l'établissement du Haras, Thibaud (on aura vraiment tout fait ensemble) et JB (Fiiils). Heureusement que ça n'a pas duré plus d'un semestre. Vous me manquez.

Aux Affreux, entité improbable à génération spontanée, vous êtes affreux. Gauthier (trop de points communs pour ne pas s'entendre), Pierrot (improvisation transatlantique), Géo (El Diablo), Maxime (dimanches midi au bistrot), Lannou (Grooos), Julio (delacroix).

Aux premières rencontres définitivement immortalisées de Mont De, Bardonchon, Kandyss, OG, Jojo, Mikus, Anaïs, GrAmaury, Caza, GrAlyzee, Phiphi, Brice.

Aux amis du lycée, Hadrien (j'attends toujours ton livre), Peter, Pauline (j'espère nos retrouvailles). A ceux de Pilâtre, Robin et Marko. Tellement de chemin parcouru, tant de choses à se raconter.

A mes coloc's, Fred, Raoul, Chloé à la ferme, Camille et Marion (Beltz) au château.

A l'équipe Calédo/Dakhla. Puissent nos retrouvailles avoir lieu tous les ans. Qui a dit transsibérien ?

Aux années rue de l'école de médecine, pour la traversée commune du désert, avec ses pires et meilleurs moments. Igor (13 ans d'amitié ce n'est pas donné à tout le monde, je n'oublierai pas nos coups de fils post concours, notre amphi de garnison en P2, nos idéaux communs), Ilhame (mon modèle absolu d'énergie et de force de caractère), Jacob (baby ?) et Nathou (-oche).

A la promo DESAR 2014. La meilleure depuis que les mesures sont réalisées. Greg (épopées toulousaines), [Didier, Niniss] (1<sup>er</sup> contact avec l'anesth), Jérem (smooth tho), [Gremlin, Laura, Tony] (il est où l'intralipid ?), [Flo, Kevin, Youyou] (visio montoise/restau) Nico (probablement en train d'inventer quelque chose), Emilie (ah mais c'est toi le senior ce soir ?), Julie (Douk-douk). A quand le prochain apartathon ?

A mes rencontres d'internat, cointernes, infirmières, aide-soignants, assistants, CCA, PH, avec qui j'ai adoré travailler, vous vous reconnaitrez. J'espère vous voir nombreux pour fêter cette fin de cycle.

A toute l'équipe de la réa Coeur. Ce semestre parmi vous était inoubliable. J'ai hâte de vous retrouver.

A mes mentors. Qu'ici soit célébrée la profonde influence que vous avez eue sur mon parcours personnel et professionnel. Merci à vous Pr Mignon (conseils sur le futur à la console du scan à Cochin), Marion Venot (bienveillance absolue), Brice Lorthat-Jacob (l'anesth-réa c'est grâce à toi), Dr Guerot (une heure d'explication sur la ventilation mécanique), Youssef Abdelmoumen (le signe du lit), Guillaume Bonnet (tu sais où tu vas), Matthieu Série (l'équilibre), Clément Boisselier (« je ne sais pas, personne ne sait... »), Antoine De Witte (« ou alors on peut réfléchir autrement... »). Vous m'avez aidé à comprendre quel médecin je souhaitais devenir.

Aux patients, sources inépuisables d'humilité. « *Un patient, une leçon* ».

# I) TABLE DES MATIERES

<b>II) INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
1) Impact pronostique du saignement en chirurgie cardiaque. ....	8
2) Hémostase fondamentale.....	8
3) Physiopathologie spécifique du saignement en chirurgie cardiaque. ....	10
4) Rôle central du fibrinogène. ....	11
5) Prédire le saignement par la fibrinogénémie préopératoire. ....	11
6) Taux élevés de fibrinogène et saignement excessif.....	12
<b>III) OBJECTIFS.....</b>	<b>14</b>
<b>IV) ARTICLE ORIGINAL .....</b>	<b>15</b>
<b>V) DISCUSSION.....</b>	<b>39</b>
1) Comparaison avec les données antérieures. ....	39
2) Hypothèses physiopathologiques. ....	40
a) L'hyper-fibrinogénémie altère-t-elle l'hémostase ? .....	40
b) Le fibrinogène en excès induit-il une majoration de la perméabilité endothéliale ? .....	41
c) Certains patients présentent-ils une dysfibrinogénémie acquise ? .....	42
d) Les TFP élevés ne sont-ils que le reflet d'une inflammation systémique ?.....	43
3) Points forts de l'étude.....	44
a) Définition du saignement. ....	45
b) Méthodologie de recueil de données. ....	46
4) Limites de l'étude : .....	47
a) Limites statistiques. ....	47
b) Période de l'étude.....	48
c) Méthode de mesure de la fibrinogénémie.....	49
d) Interprétation de la courbe de Spline.....	49
e) Identification des patients présentant des TFP élevés. ....	50
5) Perspectives : .....	50
<b>VI) CONCLUSION.....</b>	<b>51</b>
<b>VII) Bibliographie.....</b>	<b>52</b>

## **Abréviations :**

CEC : circulation extra-corporelle

TFP : taux de fibrinogène préopératoires

UDPB : Universal Definition of Perioperative Bleeding

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique



## II) INTRODUCTION

### 1) Impact pronostique du saignement en chirurgie cardiaque.

L'hémorragie massive est une complication fréquente de la chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC) <sup>1</sup>. Certains auteurs relèvent une mortalité supérieure à 10 % en cas de saignement grave (contre moins de 3 % chez des patients présentant des saignements non graves) <sup>2</sup>. En effet, un saignement péri-opératoire significatif est associé à une fréquence accrue de complications telles que les reprises chirurgicales <sup>3</sup>, la prolongation du séjour en soins intensifs, ou la survenue d'accidents vasculaires cérébraux <sup>4</sup>. La transfusion de produits sanguins allogéniques, réalisée pour corriger la spoliation sanguine, est elle-même associée à des effets indésirables graves. Chez les patients transfusés, les infections sont plus fréquentes <sup>5</sup>, des lésions pulmonaires inflammatoires associées à la transfusion surviennent <sup>6</sup>, le taux d'insuffisance rénale aiguë est majoré, et la mortalité augmente <sup>7-9</sup>.

L'impact pronostique de cette complication rend son anticipation et sa prévention essentielles à la réduction de la morbi-mortalité en chirurgie cardiaque. Ainsi, l'identification de facteurs de risque de saignement a été un enjeu majeur des publications scientifiques en chirurgie cardiaque au cours des dernières décennies.

### 2) Hémostase fondamentale.

L'identification des acteurs de l'hémostase impactés par le temps opératoire en chirurgie cardiaque est essentielle à la compréhension des mécanismes impliqués dans la survenue du saignement.

La fonction hémostatique physiologique est assurée par les interactions complexes entre de nombreuses molécules, qui aboutit à une réaction en chaîne : la cascade de coagulation. D'un point de vue évolutif, la complexité de ce système est rendue nécessaire par l'importance d'une réponse explosive en cas de perte de l'intégrité endothéliale, mais aussi par le besoin d'un contrôle de cette réaction à différentes étapes, pour éviter toute coagulation excessive.

Les trois acteurs centraux sont la thrombine, les plaquettes, et le fibrinogène. En cas de rupture de la barrière endothéliale, ils concourent par leurs interactions au rétablissement de son intégrité, au terme d'une cascade de réactions qui mène à la formation du thrombus rouge, ou caillot, qui agit comme barrière physique au saignement <sup>10-12</sup>.

- La thrombine est responsable de la boucle d'amplification de la cascade de coagulation, active les plaquettes et active la fonction hémostatique du fibrinogène.
- Les plaquettes sont activées par leur contact avec des protéines normalement exogènes à la circulation sanguine (facteur tissulaire). Elles s'agrègent entre elles et se fixent à des ligands spécifiques de la paroi endothéliale en regard de la lésion, offrant ainsi un support mécanique aux protéines de la cascade de coagulation. Elles sont aussi activées par le fibrinogène via leur récepteur GpIIb/IIIa.
- Le fibrinogène est une molécule soluble, synthétisée par le foie. Lors de l'activation de la cascade de coagulation, les molécules de fibrinogène sont clivées en monomères de fibrine. Ces derniers polymérisent spontanément dans le sang et forment un gel insoluble qui agglutine les plaquettes activées. Le fibrinogène agit à la fois sur l'hémostase primaire et en tant que substrat final de la coagulation. La concentration normale du fibrinogène est comprise entre 1,5 et 3,5 g/L dans le plasma humain <sup>13</sup>.

Tant que l'endothélium est intact, les plaquettes et les molécules de fibrinogène circulent de manière fluide dans le courant sanguin. Une rupture dans la continuité de la paroi vasculaire déclenche la cascade de la coagulation et la formation d'une structure filamenteuse composée de plaquettes et de fibrine, qui capture les érythrocytes.

La stabilité de l'amalgame plaquettes/fibrine détermine la qualité de l'hémostase essentielle à l'interruption du saignement. Cette stabilité est fonction des conditions locales de pH, de température, de concentration de calcium ionisé (Ca<sup>2+</sup>), de quantité de thrombine, de plaquettes, de fibrinogène et de facteur XIII <sup>14</sup>.

Des processus de fibrinolyse, qui consiste en un clivage de la fibrine en résidus qui n'ont pas d'activité pro-coagulante, sont constants pour réguler l'activité hémostatique. Lorsque la coagulation est efficace, la cascade de coagulation est interrompue par différents rétrocontrôles négatifs, et la fibrinolyse entre en jeu pour éliminer le caillot.

### 3) Physiopathologie spécifique du saignement en chirurgie cardiaque.

Les mécanismes conduisant à des pertes sanguines importantes per- et post-opératoires sont multiples, et intriqués. D'une part, l'acte chirurgical en lui-même, du fait des abords des cavités cardiaques et des vaisseaux de gros calibres, est responsable d'un saignement mécanique inévitable. De plus, la dissection des différents plans anatomiques altère l'intégrité de la paroi endothéliale et est responsable d'une activation de la coagulation (comme tout acte chirurgical). Une coagulopathie de consommation s'installe, avec déplétion de la réserve physiologique de facteurs et co-facteurs de la coagulation, et de plaquettes.

Mais la principale cause d'altération de la fonction hémostatique de l'organisme en chirurgie cardiaque reste la CEC. En effet, elle est à elle seule responsable d'une activation majeure de la coagulation <sup>15</sup>. Les mécanismes sont multiples et contribuent à installer et à aggraver la coagulopathie :

- Dilution des cellules et protéines impliquées dans la coagulation
- Activation de la coagulation par contact du sang avec les surfaces artificielles du circuit (activation de la voie extrinsèque et des plaquettes)
- Hyper-fibrinolyse par augmentation de la production de plasmine
- Réaction inflammatoire systémique

A l'action directe de la CEC s'ajoute le traitement par héparine nécessaire à la limitation de la coagulation du circuit de la machine, qui aggrave quant à lui les saignements diffus du site opératoire.

Enfin, l'hypothermie et l'acidose, fréquentes au cours d'une chirurgie sous circulation extra corporelle, impactent négativement la qualité de l'amalgame fibrine/plaquettes, et donc de l'hémostase. L'ensemble de ces processus contribuent à une altération des trois mécanismes responsables de la restauration de la paroi endothéliale : la quantité et la fonction plaquettaire, la génération de thrombine, et la formation de la fibrine <sup>16</sup>.

#### 4) Rôle central du fibrinogène.

De ces trois axes majeurs, la détérioration de la formation de la fibrine semble être le facteur prédominant <sup>17</sup>. En effet, la déficience en fibrinogène, paraît se développer plus tôt que toutes les autres anomalies de la coagulation, lorsque des concentrés érythrocytaires pauvres en plasma sont administrés pour pallier la perte sanguine <sup>18</sup>. De plus, la variabilité interindividuelle de la déplétion des stocks de fibrinogène est faible contrairement aux autres facteurs mesurés et aux plaquettes <sup>18</sup>. Pour expliquer ce phénomène, certains auteurs soulignent le volume de distribution restreint au secteur intravasculaire du fibrinogène (contrairement aux autres facteurs de coagulation). Le recrutement de stocks extravasculaire n'est donc pas possible. Or cette molécule n'est présente dans le sang qu'en concentration peu éloignée des seuils critiques pour lesquels l'hémostase perd significativement de son efficacité. Ainsi, une déplétion modérée causée par un saignement, une hémodilution qu'entraînerait un remplissage vasculaire, ou la transfusion de concentrés érythrocytaires pauvres en fibrinogène, peut faire rapidement décliner la concentration plasmatique en fibrinogène <sup>19</sup>.

Une correction de l'hypo-fibrinogénémie induite par la chirurgie cardiaque sous CEC est donc une piste thérapeutique séduisante pour limiter la gravité de la coagulopathie et le saignement associé. La supplémentation en fibrinogène exogène a d'ailleurs fait la preuve de son efficacité pour corriger les réserves plasmatiques et la fonction hémostatique <sup>20</sup>.

Ce rôle pivot a fait de la surveillance du taux de fibrinogène plasmatique une mesure essentielle de l'efficacité de la coagulation, et des recommandations européennes de 2017 suggèrent la supplémentation en fibrinogène pour des taux inférieurs à 1,5 à 2 g/L associés à des saignements, guidée en chirurgie cardiaque par la surveillance par des techniques délocalisées évaluant la viscoélasticité du clou plaquettaire en chirurgie cardiaque complexe <sup>21</sup>.

#### 5) Prédire le saignement par la fibrinogénémie préopératoire.

L'hypothèse selon laquelle le taux plasmatique de fibrinogène préopératoire (TFP) pourrait prédire le risque hémorragique a motivé la publication de nombreuses études

prospectives. Une Méta analyse de 2014 montrait une corrélation faible à modérée entre TFP et survenue de saignement post-opératoires majorés en chirurgie cardiaque <sup>22</sup>.

Si la mesure de ce taux préopératoire est ainsi recommandée par la société européenne d'anesthésie pour prédire le risque hémorragique <sup>21</sup>, l'intérêt de la supplémentation préventive en fibrinogène est intensément débattue, et une méta analyse de 2018 n'est pas parvenue à établir de conclusion définitive concernant l'administration systématique des anomalies du taux de fibrinogène pour les patients de chirurgie cardiaque <sup>23</sup>. L'un des principaux obstacles rencontrés par les auteurs était l'importante hétérogénéité des études incluses, et l'inconsistance de la définition du saignement sévère.

#### 6) Taux élevés de fibrinogène et saignement excessif.

La responsabilité de taux plasmatiques bas de fibrinogène dans les saignements sévères post-opératoire, a été illustrée par plusieurs auteurs par le passé et confirmée par une méta-analyse de 2014 <sup>22</sup>. Les résultats des auteurs identifient une relation linéaire entre TFP et survenue de saignement post-opératoires <sup>24 25</sup>. Ainsi, plus le taux plasmatique de fibrinogène est bas, plus la survenue de saignement serait importante. Aucun signal ne semblerait donc encourager à l'analyse de l'impact de taux élevés de fibrinogène sur le risque de saignement (et éventuellement un effet protecteur suggéré par la linéarité supposée de la relation), et notre revue exhaustive de la littérature n'a pas permis d'identifier d'étude portant sur le sujet.

Pourtant, les taux élevés de fibrinogène sont une situation fréquente en chirurgie cardiaque. Une association statistique entre taux élevé de fibrinogène plasmatique et risque de pathologie coronaire, d'accident vasculaire cérébral et de mortalité d'origine vasculaire est connue depuis de nombreuses années, et cette association s'accroît avec l'âge <sup>26</sup>. Cette population âgée, aux facteurs de risque cardiovasculaires nombreux est particulièrement concernée par les indications de chirurgie cardiaque (pontage, remplacement valvulaire, chirurgie de l'aorte) ce qui pourrait occasionner une prévalence plus importante que la moyenne de taux de fibrinogène plasmatique élevés. D'autre part, plusieurs situations pathologiques dans les secteurs de chirurgie cardiaque sont associées à une inflammation systémique, comme par exemple l'endocardite infectieuse, la thrombose artérielle aiguë, la dissection aortique, les appareils d'assistance cardiaque, ou les circuits de circulation extra

corporelle. L'interprétation de taux élevés de fibrinogène en termes de risque hémorragique semble donc avoir toute sa place.

Bien que non élaborée pour répondre à cette problématique, une étude de 2014 montrait une tendance à l'augmentation du risque de transfusion de concentrés érythrocytaires et de reprise chirurgicale chez les patients ayant un taux de fibrinogène élevé<sup>25</sup>. Ces résultats, qui vont à l'encontre des tendances décrites par le passé, ne trouvent pas d'écho dans le reste de la littérature. Ils coïncident en revanche avec les observations empiriques des praticiens de notre centre de chirurgie cardiaque. Les patients présentant des TFP élevés sont volontiers dits « inflammatoires », et, selon l'expérience de certains praticiens, tendent à présenter des saignements diffus, et un défi chirurgical spécifique. L'identification d'un sur risque hémorragique pouvant être prédit par un TFP élevé est d'autant plus cruciale que ce taux pourrait, selon l'état actuel des connaissances, sembler rassurant lors de l'analyse du bilan d'hémostase en vue d'une chirurgie cardiaque sous CEC.

Nous avons analysé rétrospectivement les données de notre large cohorte de patients, recueillies pendant 4 années au sein du service d'anesthésie-réanimation cardiaque adulte dans le but de tester l'hypothèse selon laquelle le risque de saignement post-opératoire en chirurgie cardiaque sous CEC n'est pas corrélé de façon linéaire au TFP, mais qu'il peut, au contraire, être prédit indifféremment par des TFP bas et élevés.

### **III) OBJECTIFS**

L'objectif principal de ce travail était de modéliser la relation statistique reliant taux plasmatique préopératoire de fibrinogène et survenue d'un saignement sévère post opératoire en chirurgie cardiaque sous circulation extra corporelle, et d'illustrer le caractère non linéaire de cette relation.

Les objectifs secondaires étaient :

- L'utilisation d'un critère reproductible pour définir le saignement post opératoire : la définition universelle du saignement périopératoire en chirurgie cardiaque, proposée en 2014.
- la recherche de pistes physiopathologiques pouvant expliquer nos résultats.

## IV) ARTICLE ORIGINAL

**Relationship between preoperative plasma fibrinogen levels and severe perioperative bleeding after cardiac surgery:**

**Analysis of large-scale retrospective observational study**

S. Mion<sup>1,2</sup>, B. Duval<sup>1,2</sup>, C. Zaouter<sup>1</sup>, T. Besnard<sup>1,2</sup>, B. Darné<sup>3</sup>,

L. Labrousse<sup>4</sup>, A. Remy<sup>1</sup>, A. Ouattara<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CHU Bordeaux, Department of Anaesthesia and Critical Care, Magellan Medico-Surgical Centre, F-33000 Bordeaux, France

<sup>2</sup>Univ. Bordeaux, INSERM, UMR 1034, Biology of Cardiovascular Diseases, F-33600 Pessac, France

<sup>3</sup>Monitoring Force Group, 78600 Maisons-Laffitte, France

<sup>4</sup>CHU Bordeaux, Department of Cardiovascular Surgery, Haut-Leveque Hospital, F-33000 Bordeaux, France

**Corresponding author:** Alexandre Ouattara, MD PhD, Service d'Anesthésie-Réanimation GH Sud, Centre Médico-chirurgical Magellan, Hôpital Haut Lévêque, Avenue Magellan, Pessac, France. Tel: (33) 5 57 65 68 66 / Fax: (33) 5 57 65 68 11. E-mail address: [alexandre.ouattara@chu-bordeaux.fr](mailto:alexandre.ouattara@chu-bordeaux.fr)

**Short running title :** Preoperative fibrinogen levels and severe bleeding after cardiac surgery



## **Abstract**

**BACKGROUND:** An inverse linear relationship has been reported between preoperative fibrinogen level (PFL) and postoperative blood loss in cardiac surgery. However, high PFL have been associated with increased blood transfusion and reoperation. We tested the hypothesis that the relationship between PFL and severe perioperative bleeding exists but is not linear.

**METHODS:** After approval by our ethical committee, we reviewed retrospective data from on-pump cardiac surgery patients between September 2010 and May 2014 (n=3883). The perioperative severe bleeding was defined as a universal definition perioperative bleeding (UPDB) class 3 or 4. The relationship between PFL and perioperative severe bleeding was analysed by binary logistic regression. Spline transformation was used to identify critical PFL responsible for excessive bleeding.

**RESULTS:** Severe bleeding defined by a UDPB class  $\geq 3$  was observed in 957 (24.6%) patients. A significant and U-shaped relationship was observed between PFL and excessive bleeding. The area under the ROC curve was 0.57 [95% CI (0.53-0.61)] and PFL cut-off level was 2.8 g/L. The negative predictive value for this threshold was 75%. We confirm previous results linking low PFL and severe bleeding, but also identify an increase in severe bleeding for high PFL in cardiac surgery.

**CONCLUSIONS:** A U-shape relationship exists between PFL and the risk of severe perioperative bleeding. Patients with very low as well as very high PFL are both at risk of excessive bleeding after on-pump cardiac surgery.

**KEYWORDS :** Fibrinogen, severe bleeding, cardiac surgery, threshold

## **Introduction:**

Perioperative haemorrhage secondary to haemostatic dysfunction during cardiac surgery performed on cardio-pulmonary bypass (CPB) is a potentially lethal complication of cardiac surgery <sup>1</sup>. Significant postoperative bleeding is known to increase the risk of several complications linked to higher mortality in the cardiac surgery setting <sup>2-8</sup>. The haemostatic dysfunction responsible for bleeding after CPB has a multifactorial aetiology but the impaired fibrin formation seems to be the predominant factor <sup>9 10</sup>. It has been shown that fibrinogen deficiency develops earlier than any other haemostatic abnormality when plasma-poor red cell concentrates are administered for the replacement of major blood loss during surgery <sup>11</sup>. Thus, the supplementation of fibrinogen appears to be the key factor for the rescue and maintenance of haemostatic functions <sup>12-15</sup>. These findings led to the latest European society of anaesthesiology guidelines recommending preoperative fibrinogen levels (PFL) should be measured to identify patients at risk of post-operative blood loss <sup>16</sup>. Previous studies reported an inverse relationship between PFL and postoperative blood loss, risk for massive of red cells transfusion or even surgical re-exploration for excessive bleeding <sup>17 18</sup>. However, a 2014 trial showed a trend towards an increased risk of packed red blood cells transfusion and surgical re-exploration in patients with high PFL<sup>18</sup>. In order to understand those counter intuitive results, we have conducted the present retrospective observational study to test the hypothesis that a relationship exists between PFL and the risk of severe perioperative bleeding but is rather a U-shape relationship.

## **Methods**

### ***Ethics***

This study was approved by the research ethics board of the Bordeaux University Hospital (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III) on September 28, 2016 (Ethics Committee reference number DC 2016/137 by Chairperson Dr RI Galperine) and received the agreement from the “Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL)” on September 9, 2016 (Registration number 1985599) in accordance to the French regulation <sup>19</sup>. As the current study was a retrospective observational trial with patients treated according to the standard of care of our hospital, the ethics board granted an authorisation to waive written informed consent from patients. The statistical analysis started in December 2016 after receipt of these agreements.

### ***Patient population***

This retrospective, monocentric study used data from our institutional database called Perioperative Events aSSessment in Adult Cardiac surgery (PESSAC), which has already been described in details elsewhere <sup>20</sup>. This on-going registry included all patients above 18 years undergoing cardiac surgery through a sternotomy under CPB from September 1<sup>st</sup>, 2010 to May 30<sup>th</sup>, 2014 in the University Hospital Centre of Bordeaux (an approximately 2700-bed French University teaching hospital). All data were prospectively recorded by administrative agents, bedside nurses and attending physicians during the perioperative patient care, as this registry serves as a medical history collection tool as well as a prescription tool. Demographic characteristics, medical history, principal perioperative characteristics, daily biological data, intensive care unit (ICU) lengths of stay and postoperative outcomes,

including overall ICU morbidity and all-cause 30-day mortality were recorded in a data warehouse of the MEDASYS DxCare® medical file management application. The extraction and the remodelling were done with the ETL Infusion Integration Centre (OTIC) and stored in an Oracle database. The restitution of this extraction was realised with SAP Business Objects. Blood transfusion activity including blood products and plasma-derived haemostatic agents were recorded in the Trace Line® blood bank management system, continuously implemented by The French Blood Establishment. These two components of this clinical-biological database (DxCare and Trace Line) were then merged with patients' identification number. More than 600 parameters per patient were then retrospectively analysed confidentially. Data checking was performed using automatic detection of outliers for quantitative data and/or clinically irrelevant data and by a manual check of all perioperative data of one patient every 25 patients.

For the present analysis, data from all patients above 18 years undergoing cardiac surgery with CPB between September 1<sup>st</sup>, 2010 and May 30<sup>th</sup>, 2014, were extracted from the PESSAC registry. All patients with at least one pre-operative plasma fibrinogen result were included in the final analysis. From June 2014 the collection of the fibrinogen data was unreliable because it has been decided that preoperative haemostasis tests should be realised in external laboratories to lower hospitalisation costs. Exclusion criteria were insertion of ventricular assist device, heart transplantation or a redo surgery.

### ***Perioperative patient management***

Preoperative plasma fibrinogen levels were systematically measured for scheduled and urgent cardiac surgery. However, we only were able to retrieve PFL that were registered on our

institutional software. Out of hospital blood tests could not be interpreted. Routine monitoring included continuous ECG, invasive blood pressure, central venous pressure, pulse oximetry and urinary output. The anaesthesia protocol was based on propofol with either remifentanyl or sufentanyl using target-controlled infusion pumps. Tracheal intubation was facilitated with cisatracurium. After induction of anaesthesia, a loading dose of  $20 \text{ mg.kg}^{-1}$  of tranexamic acid was administered as a 10-min i.v. bolus infusion followed by a continuous i.v. infusion, ranging from 0 to  $3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  (depending on patients' renal clearance) until the end of surgery. Either a roller or a centrifugal pump was used to perform the CPB. Disposable membrane oxygenators were used, and the circuit was primed with crystalloid and/or colloid. Systemic perfusion temperature during CPB was left at the discretion of the attending surgeon and was monitored with an oropharyngeal probe. Perfusion flow rates were kept between  $2.0 \text{ l.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$  and  $2.5 \text{ l.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$  to maintain venous oxygen saturation above 70%. Invasive arterial pressure and central venous pressure were continuously monitored throughout the surgery. Mean systemic arterial pressure was maintained between 50 and 80 mmHg during the CPB. Gas flow was adjusted to maintain pH and  $\text{PCO}_2$  within normal ranges. Inotropes prescription for difficult weaning from CPB was left at the discretion of the anaesthetist. Before aortic cannulation, an initial loading dose of heparin was administered by the surgeon into the right atrium to obtain a whole-blood activated clotting time above 400 secs. This level was maintained by additional heparin bolus administration during extracorporeal circulation. After CPB weaning, heparin was fully neutralised with protamine sulphate. Blood from the operative field and the blood remaining in the CPB circuit after weaning were washed, centrifuged and transfused back via a cell-saver (Xtra, LIvaNova PLC, London, UK). Packed red blood cell (PRBC) transfusion was administered to maintain a haemoglobin concentration above 7.2 during surgery and above  $9 \text{ g.dL}^{-1}$  postoperatively. However, higher transfusion

thresholds could have been used if deemed necessary by the attending anaesthetist. Insulin was initiated as soon as blood glucose levels exceeded 180 mg.dL<sup>-1</sup> during the surgery or 150 mg.dl<sup>-1</sup> in ICU. Transfusion of fresh frozen plasma and platelets, as well as, surgical re-exploration was left at the discretion of the intensivist and the surgeon in charge of the patients.

### ***Sampling and laboratory results***

The blood fibrinogen levels used for this analysis were the preoperative lowest ones retrieved from our institutional biology software. In our institution, blood fibrinogen levels are all analysed using routinely both the Clauss method and the derived from prothrombin level method. For fibrinogen levels inferior to 3 g.l<sup>-1</sup>, only the results obtained with Clauss method is used, whereas for fibrinogen levels higher than 3 g.l<sup>-1</sup>, the result derived from prothrombin levels is used. All patients' blood samples were analysed following this algorithm.

### ***Study Outcomes***

We test the hypothesis that a nonlinear U-shaped relationship exists between PFL and perioperative severe bleeding. The primary outcome was the classification of severe perioperative bleeding adapted from the 2014 Universal definition of perioperative bleeding (UDPB) and based on 8 events occurring during surgery or within the first postoperative day: (1) a 24-hour post-operative chest tube output, (2) per and post-operative PRBC transfusion, (3) fresh frozen plasma transfusion, (4) platelet transfusion, (5) cryoprecipitate transfusion, (6) use of factor concentrates, (7) administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa), and (8) surgical re-exploration <sup>21</sup>. Perioperative severe bleeding was defined as a UDPB class

3 or 4. This outcome appears us to be more clinically relevant than the volume of postoperative blood loss proposed by other authors <sup>18</sup>. Indeed, the latter does not account for patient who have received perioperatively blood products and/or concentrate factors, the interpretation of its relationship with PFL may be rendered profoundly hazardous.

### *Statistical Analysis*

Quantitative variables are expressed as mean (DS) or median [IQR] according to their distribution. Categorical variables are expressed as frequency (percentage). First, a binary nonparametric logistic regression using thin-plate regression splines was used to estimate the relationship between pre-operative fibrinogen level (continuous parameter) and a UDPB class 3 or 4. The number of knots of the spline model and the value of fibrinogen level corresponding at each knot were estimated. A multivariate analysis was also performed to adjust on sex, age and type of surgery. Then, the ability of pre-operative fibrinogen level to discriminate between severe and not severe perioperative bleeding was estimated drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve. The area under the ROC curve (AUC) was estimated with its bilateral Wald 95% confidence interval (CI). The optimum cut-off value of low pre-operative fibrinogen level was identified using the Youden index. The entire cohort was randomly partitioned into a training set containing 70% of the patients and a testing set containing 30% of the patients. For each statistical step, to train the models a training set was used and then applied to the testing set. A multivariate analysis was performed on the entire population. Statistical analysis was performed with SA9.4 using Windows and SAS/STAT 14.3.

## Results

### *Patients' characteristics*

During the study period, a total of 3883 consecutive patients were included in the final analysis (Figure 1). Severe perioperative bleeding defined by an UDPB category  $\geq 3$  was observed in 957 (24.6%) patients. Patients' characteristics according to the UDPB classes are presented in Table 1. The median volume of 24 hours post-operative blood loss was 520 mL [IQ 335 ; 860]. transfusion rate was 62.9% (2,443 patients) for packed red cells, 9.5% (357 patients) for platelets, and 19.8% (768 patients) for frozen plasma. 7.6% (296) patients received fibrinogen concentrates (Table 2). A L-shaped relationship was observed between PFL and 24 hours postoperative blood loss following surgery (Figure 2).

### *Relationship between pre-operative fibrinogen level and severe bleeding*

We identified an increase in the frequency of severe perioperative bleeding defined as UDPB class 3 and 4 for PFL under  $2.7 \text{ g.L}^{-1}$ , and for PFL above  $5.0 \text{ g.L}^{-1}$  (Figure 3). When analysing the cubic spline function graphs, on the training set, PFL were significantly associated with severe perioperative bleeding ( $p < 0.001$ ) showing a nonlinear U-shaped relationship. The U-shaped relationship was confirmed on the holdout set, and remained statistically significant after adjustment for sex, age, and type of surgery ( $p < 0.001$ ) (Fig.4).

### *Cut-off value of low pre-operative fibrinogen level associated with increased risk of severe perioperative bleeding*



Because of the U-shape curve, a low preoperative fibrinogen level cut-off value was found to be associated with excessive peri-operative bleeding. A low fibrinogen level cut-off value of  $2.8 \text{ g.l}^{-1}$  was estimated in the subgroup of patients with a PFL lower than the value of a knot. The latter corresponds to an inflection point of the curve, which consists in an increase in the incidence of severe perioperative bleeding. The AUC of the ROC curve drawn on the training set was 0.57 with a 95%CI of (0.53; 0.61). Sensitivity and specificity of the  $2.8 \text{ g.l}^{-1}$  cut-off value were 67.8% and 44.5% in the training set and 60.7% and 39.4% in the test set, respectively.

## Discussion

Our trial showed the existence of a nonlinear U-shape relationship between PFL and severe perioperative bleeding after cardiac surgery with CPB defined as UDPB class 3 or 4. Our study confirms pre-existing results concerning the association between low PFL and severe bleeding in cardiac surgery<sup>12</sup>. However, the cut-off level of 2.7 g.L<sup>-1</sup> presents poor bleeding predictive value, as assessed by the European recommendations the frequency which recommend of a cut-off of 1.5 to 2 g.L<sup>-1</sup><sup>16</sup>. On the other hand, we showed that the frequency of UDPB class 3-4 increases with high levels of fibrinogen (figure 3), and that high levels of fibrinogen predict an increase in the occurrence of severe bleeding, above a cut-off value of about 5 g/L (Figure 4). To the best of our knowledge, this is the first time that a clinical trial shows a relationship between high fibrinogen levels and increased risk of perioperative bleeding. A non-linear relationship between PFL and severe perioperative bleeding has already been suggested in the setting of cardiac surgery even if not clearly specified and analysed<sup>18</sup>. These authors showed a trend toward greater total blood transfusion rate and higher reoperation rate in patients with higher preoperative plasma fibrinogen levels. The association between high PFL and severe bleeding might have never been studied because such association is counterintuitive. As a matter of fact, high levels of fibrinogen having being linked with increased clot firmness and resistance to fibrinolysis in mice<sup>22</sup>, and thrombotic events in cardiovascular disease<sup>23</sup>. One hypothesis to explain our findings would be that by modifying the structure of the fibrin clot, elevated fibrinogen levels stimulate the fibrinolysis<sup>24</sup>. When associated with the hyperfibrinolysis induced by CPB<sup>9</sup>, this would induce severe or massive perioperative bleeding. Another explanation is that fibrinogen is a mere marker of systemic inflammation, which could be the pathophysiological background explaining the greater perioperative massive bleeding. Although the role of fibrinogen as a mediator of

inflammation is well known, inflammation is rather associated with a procoagulant state via activation of coagulation system and inhibition of anticoagulant and fibrinolytic activities, thus being more correlated with decreased fibrinolysis, and microcirculatory thrombosis <sup>25</sup>. However, the massive consumption coagulopathy resulting from CBP and tissue stress induced by cardiac surgery <sup>26</sup> in association with a hypothetical hypercoagulation state in patients with systemic inflammation marked by elevated fibrinogen could support and explain our results. Nevertheless, a recent study assessing the relationship between post-operative systemic inflammatory response (SIRS) and morbidity via a composite outcome including haemorrhagic complications in the cardiac surgical setting found no link between inflammation and blood products transfusion or reoperation <sup>27</sup>. The last explanation would be the existence of a cluster in the cardiac surgery population, presenting an acquired dysfibrinogenemia of unknown origin. However, there is little to no evidence to support this assumption in the present medical literature. Acquired qualitative dysfibrinogenemia is a rare condition only known to be associated with diseases unrelated to cardiac surgery <sup>28</sup>. Patients with a dysfibrinogenemia have a thrombin time and a reptilase time, which measure the clotting time during the conversion of fibrinogen into fibrin, often prolonged. An elevated fibrinogen level has been shown to be associated with reptilase time prolongations <sup>29</sup>. The prolonged reptilase time could be attributed to medical conditions generating elevated levels of fibrinogen with increased sialic acid and/or phosphorus content <sup>29</sup>. An interesting finding of this study was that when a prolonged reptilase time or thrombin time was obtained in the setting of elevated fibrinogen, adding calcium chloride or albumin could correct the clotting time. But the clinical impact of this association has never been investigated. Finally High fibrinogen levels are associated with greater endothelial permeability and albumin leakage in patient with chronic inflammatory vascular disease<sup>20</sup>. This could add up to the

known alteration of the vascular permeability induced in cardiac surgery by CPB, non-pulsatile blood flow profile, volatile anaesthesia, release of pro-inflammatory mediator, endothelial activation, haemodilution, use of heparin, and hypothermia<sup>30</sup>. Those alteration of the endothelial barrier could lead to a significant leakage of coagulation factors to the extravascular space and exacerbate the consumption coagulopathy. If confirmed by further robust prospective studies, our results might have several crucial clinical implications. For instance, high PFL could alert clinicians to monitor patients' haemostasis more closely during cardiac surgery and encourage them to increase the frequency of point of care haemostatic tests in those patients. On the other hand, the existence of a population in cardiac surgery with high PFL linked to more severe bleeding might have mitigated the strength of previous estimation of the correlation between low PFL and perioperative bleeding. Those results might explain the difficulty to draw a definite conclusion regarding the optimal lower PFL thresholds for the most appropriate clinical decision-making. Definition of severe perioperative bleeding is challenging in the cardiac surgery setting, and the lack of an universal definition makes the comparison with other studies difficult, as pointed out in the most recent meta-analysis treating this topic<sup>14</sup>. Severe bleeding is often defined using several parameters including the total transfusion amounts. However, substantial heterogeneity is observed in transfusions practice. In an effort to use a reproducible definition of severe bleeding, we choose a composite endpoint adapted from UDPB's criteria. This definition has already been proposed for cardiac surgery, showing easy applicability at patient's bedside<sup>21</sup>. We defined severe bleeding as a UDPB class 3 or 4 because of the clinical relevance of its association with increased mortality. We chose to group class 3 and 4 to minimize the heterogeneity in terms of number of patients for the multivariate analysis. Finally, in opposite of postoperative blood loss, the UDPB takes into account the fact that transfusion of blood

products and/or concentrate factors had been administered. Transfusion introduced for minimal bleeding associated with a perturbation in perioperative blood tests is common practice. Although it minimizes the risk of severe bleeding, it is a marker of haemostatic disorder, which should be considered when assessing the occurrence of severe bleeding. Interestingly, we could observe a nonlinear L-shaped relationship between PFL and postoperative blood loss alone.

The present study has several limitations. First, it is a retrospective study. Nevertheless, clinicians, nurses, laboratories, and the French Institution for blood products implemented our database prospectively. This might explain the very low missing data in patients with available PFL. Second, no recommendations concerning neither the perioperative fibrinogen management nor the prophylactic fibrinogen supplementation have been suggested during our study period. Thus, the risk of change in clinical practice that may have acted as a confounding factor is very low.

## **Conclusion**

A nonlinear U-shaped relationship between PFL and perioperative bleeding exists in cardiac surgery with CPB. This finding means that patients with high PFL may be at high risk of bleeding. Prospective studies confirming our results are needed to draw a definitive conclusion, to identify a population at risk, to understand if the association with elevated preoperative fibrinogen levels could be related to a preoperative inflammatory status, and to assess the clinical implications of these findings.

### **Details of author contributions**

T.B: Data extraction and Data check, editing and approval of the manuscript

B.Da: Data analysis, interpretation of data, drafting the manuscript, manuscript preparation (all drafts), editing and approval of the manuscript

B.Du: Data collection, editing and approval of the manuscript

L.L : Interpretation of data, editing and approval of the manuscript

S.M: Data Collection, Data check, Interpretation of data, manuscript preparation (all drafts), editing and approval of the manuscript

A.O.: Conception of the study, Data collection, Data extraction, Data check, Interpretation of data, manuscript preparation (all drafts), editing and approval of the manuscript

A.R: Data collection, editing and approval of the manuscript

C.Z.: Data collection, editing and approval of the manuscript

### **Declaration of interests**

B.Da. is an employee of a Contract Research Organisation working for different pharmaceutical companies

A.O. has financial interests in the form of grants and contracts from LFB

### **Funding**

This work was supported by LFB France

## References

1. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion (Paris)* 2004; **44**: 1453–62
2. Likosky DS, Paone G, Zhang M, et al. Red Blood Cell Transfusions Impact Pneumonia Rates After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2015; **100**: 794–800; discussion 801
3. Christensen MC, Dziewior F, Kempel A, von Heymann C. Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; **26**: 46–51
4. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 1995; **59**: 664–7
5. Czer LS. Mediastinal bleeding after cardiac surgery: etiologies, diagnostic considerations, and blood conservation methods. *J Cardiothorac Anesth* 1989; **3**: 760–75
6. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990; **76**: 1680–97
7. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004; **78**: 527–34; discussion 534
8. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006; **34**: 1608–16
9. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2011; **113**: 1319–33
10. Solomon C, Rahe-Meyer N, Sørensen B. Fibrin formation is more impaired than thrombin generation and platelets immediately following cardiac surgery. *Thromb Res* 2011; **128**: 277–82
11. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; **81**: 360–5
12. Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, et al. The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; **18**: 292–8
13. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg* 2012; **114**: 261–74
14. Li J-Y, Gong J, Zhu F, et al. Fibrinogen Concentrate in Cardiovascular Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg* 2018; **127**: 612–21
15. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; **53**: 79–111



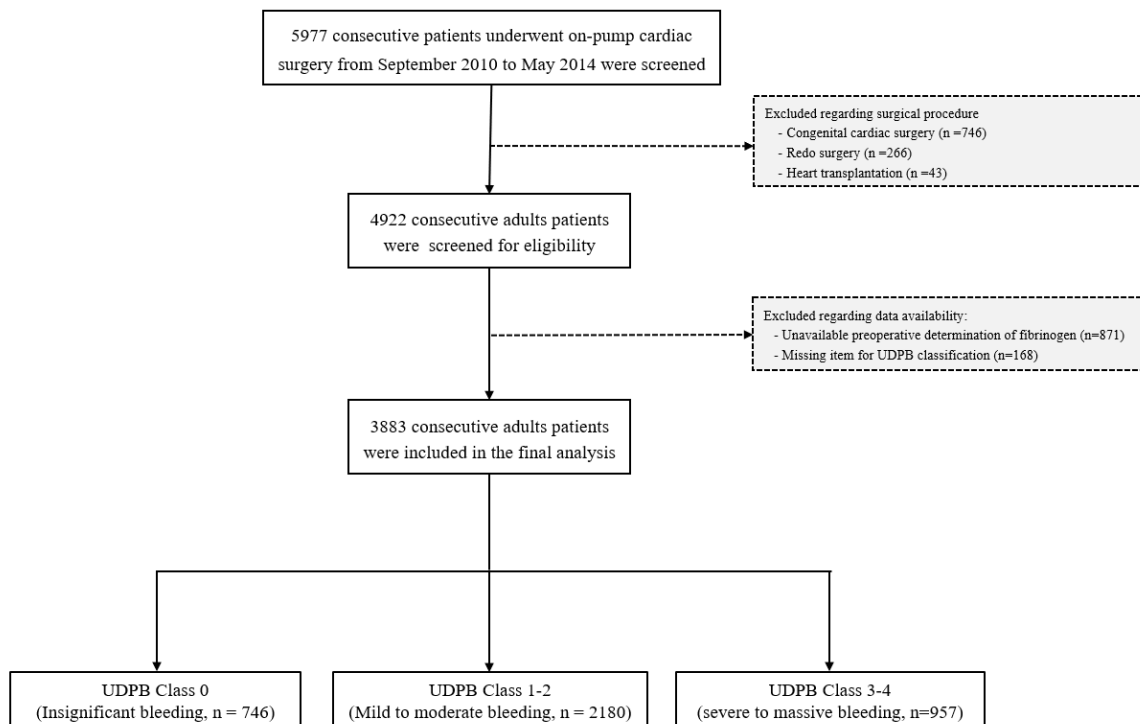
16. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; **34**: 332–95
17. Yang L, Vuylsteke A, Gerrard C, Besser M, Baglin T. Postoperative fibrinogen level is associated with postoperative bleeding following cardiothoracic surgery and the effect of fibrinogen replacement therapy remains uncertain. *J Thromb Haemost* 2013; **11**: 1519–26
18. Waldén K, Jeppsson A, Nasic S, Backlund E, Karlsson M. Low Preoperative Fibrinogen Plasma Concentration Is Associated With Excessive Bleeding After Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 2014; **97**: 1199–206
19. Toulouse E, Masseguin C, Lafont B, et al. French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; **37**: 607–14
20. Duval B, Besnard T, Mion S, Leuillet S, Jecker O, Labrousse L, Rémy A, Zaouter C, Ouattara A. Intraoperative changes in blood lactate levels are associated with worse short-term outcomes after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2019 (in press).
21. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **147**: 1458-1463.e1
22. Machlus KR, Cardenas JC, Church FC, Wolberg AS. Causal relationship between hyperfibrinogenemia, thrombosis, and resistance to thrombolysis in mice. *Blood* 2011; **117**: 4953–63
23. Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiol Oxf Engl* 2010; **198**: 1–13
24. Weisel JW. Structure of fibrin: impact on clot stability. *J Thromb Haemost JTH* 2007; **5 Suppl 1**: 116–24
25. Levi Marcel, van der Poll Tom, Büller Harry R. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. *Circulation* 2004; **109**: 2698–704
26. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation* 2010; **122**: 2068–77
27. Squicciarro E, Labriola C, Malvindi PG, et al. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet] 2019 [cited 2019 Mar 16]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077019300795>
28. Besser MW, MacDonald SG. Acquired hypofibrinogenemia: current perspectives. *J Blood Med* 2016; **7**: 217–25
29. Van Cott EM, Smith EY, Galanakis DK. Elevated fibrinogen in an acute phase reaction prolongs the reptilase time but typically not the thrombin time. *Am J Clin Pathol* 2002; **118**: 263–8
30. Koning NJ, Overmars MAH, van den Brom CE, et al. Endothelial hyperpermeability after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass as assessed using an in vitro bioassay for endothelial barrier function. *Br J Anaesth* 2016; **116**: 223–32

**Table 1 Perioperative characteristics of patients according to the Universal definition of perioperative bleeding.** Values are mean (SD) or median [InterQuartile Range] or number (% of patients). BMI, Body Mass Index; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; P-value refers to comparison analysis between UDPB groups.

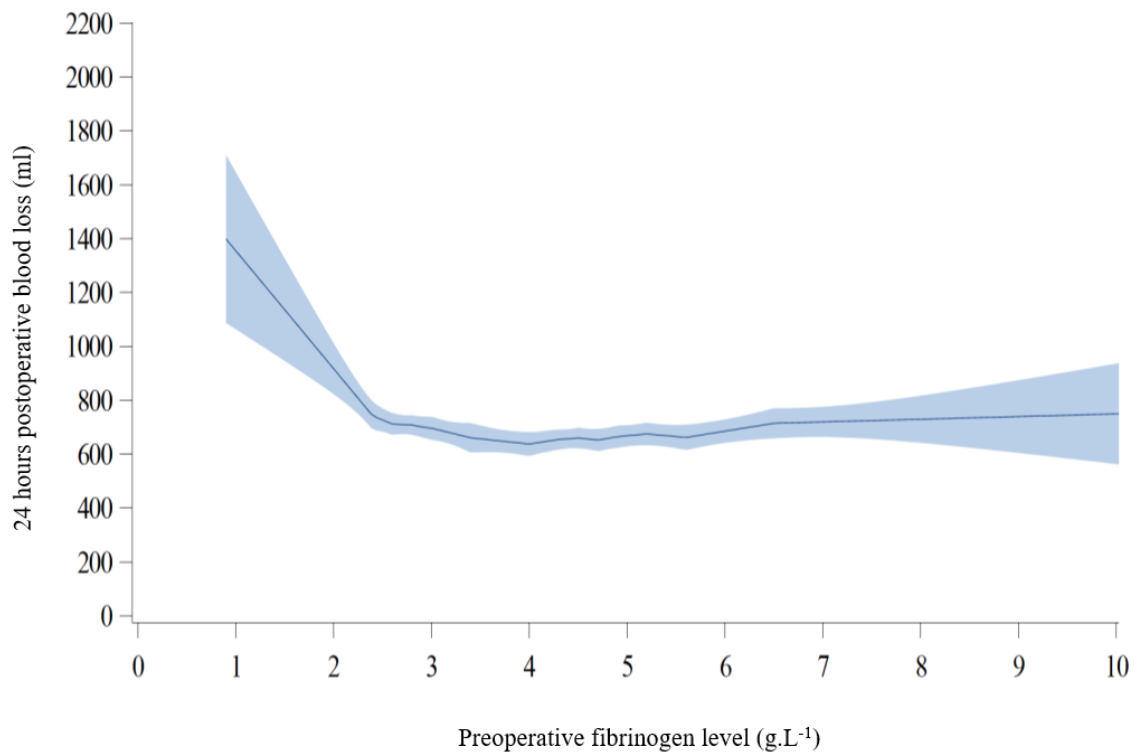
	Universal definition perioperative bleeding classes				P-value	% missing values
	All Patients (n=3883)	Class 0 (n=746)	Class 1-2 (n=2180)	Class 3-4 (n=957)		
Age, yr	72 [62 ; 79]	68 [58 ; 76]	74 [65 ; 80]	70 [61 ; 78]	<.0001	0
Male gender	2,706 (69.7%)	622 (83.4%)	1,392 (63.9%)	692 (72.3%)	<.0001	0
BMI, kg.m <sup>2</sup>	27.51 (4.73)	28.81 (4.63)	27.42 (4.68)	26.71 (4.70)	<.0001	< 0.1 %
Diabetes mellitus	881 (22.7%)	150 (20.1%)	531 (24.4%)	200 (20.9%)	<.05	0
Smoking history	529 (13.6%)	112 (15.0%)	266 (12.2%)	151 (15.8%)	<.05	0
Hypertension	2,607 (67.1%)	479 (64.2%)	1510 (69.3%)	618 (64.6%)	<.05	0
Cerebrovascular disease	276 (7.1%)	46 (6.2%)	143 (6.6%)	87 (9.1%)	<.05	0
Peripheral vascular disease	509 (13.1%)	74 (9.9%)	284 (13.0%)	151 (15.8%)	<.05	0
Anti-platelet Medication	2,152 (55.4%)	350 (46.9%)	1,233 (56.6%)	569 (59.5%)	<.0001	0
EuroSCORE, %	2.2 [1.3 ; 4.4]	1.5 [1.0 ; 2.6]	2.4 [1.4 ; 4.3]	2.8 [1.5 ; 6]	<.0001	0
<b>Preoperative laboratory tests</b>						
Anemia	981 (25.3%)	93 (12.5%)	557 (25.6%)	331 (34.6%)	<.0001	0
Hematocrit (%)	39.8 [36.5 ; 42.9]	42.1 [39.6 ; 44.4]	39.2 [36.3 ; 42.3]	39.1 [34.8 ; 42.6]	<.0001	0
Platelet count (G.L-1)	198 [165 ; 239]	199 [175 ; 237]	198 [164 ; 239]	196 [160 ; 241]	0.1151	0
Fibrinogen level	4.20 [2.90 ; 4.90]	4.10 [2.90 ; 4.70]	4.20 [2.90 ; 4.90]	4.20 [2.80 ; 5.10]	<.05	0
Glomerular filtration rate (mL.min-1.73m-2)	82 [65 ; 100]	88 [74 ; 104]	82 [64 ; 99]	80 [61 ; 98]	<.0001	0
<b>Type of surgery</b>						
Ascending aorta	95 (2.4%)	21 (2.8%)	34 (1.6%)	40 (4.2%)	<.0001	0
Combined	1,020 (26.3%)	129 (17.3%)	569 (26.1%)	322 (33.6%)	<.0001	0
Bypass	1,104 (28.4%)	202 (27.1%)	618 (28.3%)	284 (29.7%)	<.0001	0
Valve	1,664 (42.9%)	394 (52.8%)	959 (44.0%)	311 (32.5%)	<.0001	0
Duration of surgery (min)	270 [235 ; 315]	250 [220 ; 290]	260 [230 ; 295]	270 [235 ; 315]	<.0001	0
CBP duration	78 [63 ; 105]	70 [59 ; 88]	72 [61 ; 92]	78 [63 ; 103]	<.0001	0.2 %

**Table 2 Patient transfusion characteristics according to the universal definition of perioperative bleeding.** Values are median [interquartile range] or number (% of patients). P value refers to comparison analysis between UJDPB groups. § Percentage of missing values in study population.

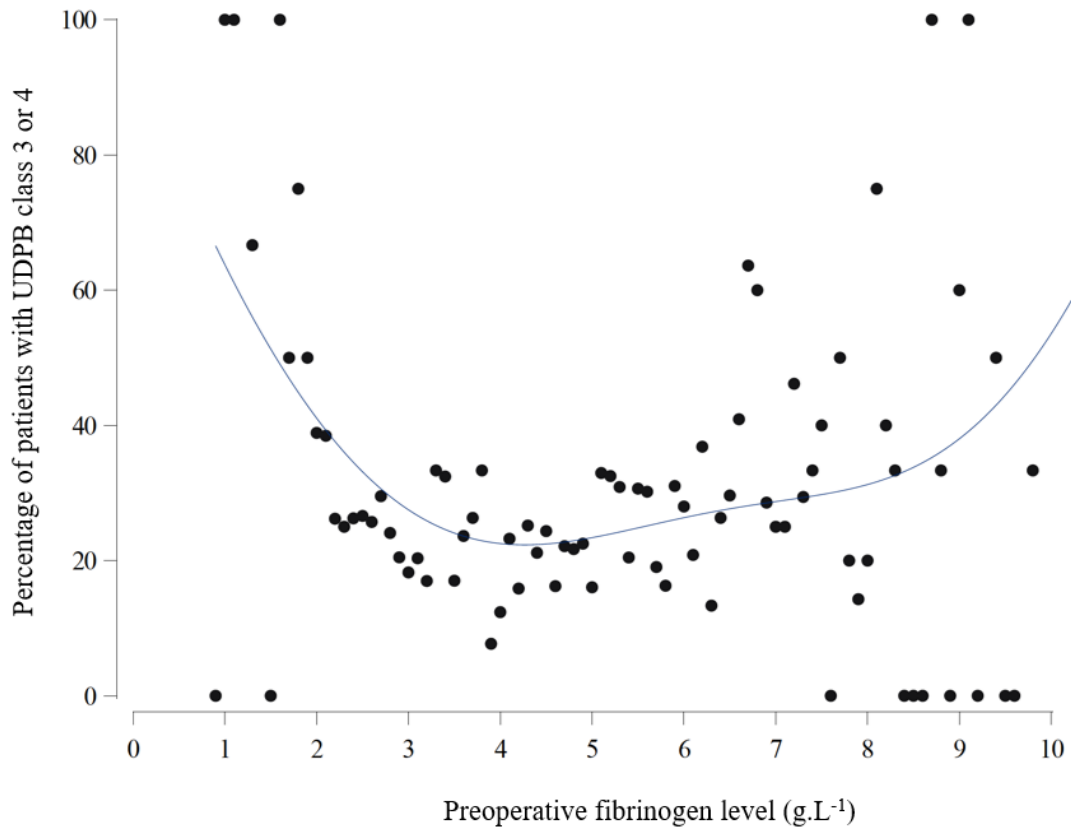
	Universal definition perioperative bleeding classes				P-value	% missing values <sup>§</sup>
	All Patients (n=3883)	Class 0 (n=746)	Class 1-2 (n=2180)	Class 3-4 (n=957)		
Peri-operative transfusion						
Packed Red cells	2,443 (62.9%)	0	1668 (76.5%)	775 (81.0%)	<0001	0
Number	2 [2 ; 3]	0	2 [2 ; 3]	4.0 [2.0 ; 6.0]	<0001	0
Platelets	357 (9.5%)	0	142 (6.5%)	225 (20.9%)	<0001	0
Number	1 [1 ; 1]	0	1.0 [1.0 ; 1.0]	1.0 [1.0 ; 2.0]	<0001	0
Frozen Plasma	768 (19.8%)	0	334 (15.3%)	434 (45.4%)	<0001	0
Number	3 [2 ; 5]	0	3.0 [2.0 ; 4.0]	4.0 [3.0 ; 6.0]	<0001	0
Fibrinogen	296 (7.6%)	0	135 (6.2%)	161 (16.8%)	<0001	0
Total dose (g)	3 [1.5 ; 3.0]	0	1.5 [1.5 ; 3.0]	3.0 [1.5 ; 3.0]	<0001	0
PCC	100 (2.6%)	0	53 (2.4%)	47 (4.9%)	<0001	0
FVII	2 (0.1%)	0	0	2 (0.2%)	<0001	0
24 hours blood loss (mL)	351 [255.0 ; 457.0]	485 [320.0 ; 690.0]	1240.0 [1013.0 ; 1670.0]		<0001	1,5



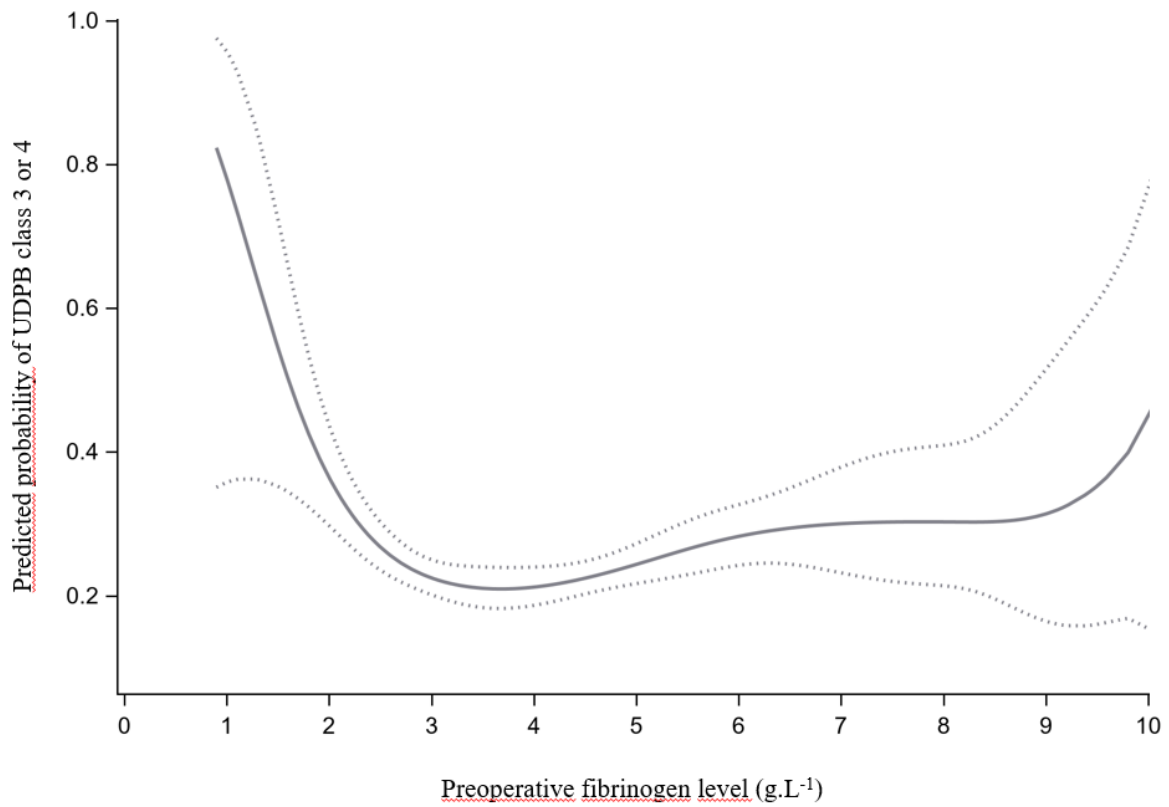
**Figure 1.** Flow diagram of study population. Patients included in the final analysis were divided in three subgroups according to the universal definition of perioperative bleeding (UDPB).



**Figure 2.** Relationship between preoperative fibrinogen level and 24-hours postoperative blood loss, with 95% confidence upper and lower bands.



**Figure 3.** Observed percentage of universal definition perioperative bleeding (UDPB) class 3 or 4 according to preoperative fibrinogen level in the study population.



**Figure 4.** Cubic spline function curve of the predicted probability of universal definition perioperative bleeding (UDPB) class 3 or 4 according to preoperative fibrinogen level, with its 95% confidence interval. This figure combines the spline functions from the training and holdout sets.

## V) DISCUSSION

Cette étude met en évidence une relation en U, associant le TFP et le saignement sévère en chirurgie cardiaque sous CEC, avec une majoration de la fréquence de saignement pour des TFP bas, mais aussi pour des TFP élevés (Figure 3). La modélisation mathématique par fonction Spline de cette relation, élaborée à partir de l'échantillon sélectionné aléatoirement de 70% des patient, est confirmée par son application à l'échantillon des 30 % restant (Figure 4). Nous retrouvons une majoration du risque de saignement qui devient statistiquement significative pour des TFP inférieurs à 2,7 g/L, et en cela rejoignons les observations de nombreux auteurs, pour lesquels des TFP bas ont fait la preuve de leur valeur prédictive pour le saignement <sup>22</sup>. Nos travaux n'apportent toutefois pas d'éléments nouveaux dans l'interprétation clinique de cette relation, et notamment concernant l'intérêt ou non de compléter ce déficit préopératoire, qui reste débattu <sup>23</sup>. En revanche, à notre connaissance, cette étude est la première à établir un lien statistique entre des taux élevés de fibrinogène et un surrisque de saignement, qui semble survenir pour des taux supérieurs à 5,0 g/L de fibrinogène.

### 1) Comparaison avec les données antérieures.

L'existence d'une relation non linéaire entre taux préopératoire de fibrinogène et la survenue d'un saignement per- et post-opératoire a déjà été suggérée par un travail antérieur en chirurgie cardiaque, bien que les auteurs n'aient pas interprété spécifiquement cette tendance <sup>25</sup>. Dans cette étude de 2014, une tendance à une majoration de la transfusion érythrocytaire totale et du taux de reprise chirurgicale apparaissait lorsque les TFP s'élevaient au-delà de 4 g/L.

Les autres études portant sur les TFP n'analysent pas les taux élevés de fibrinogène, ou ne montrent pas d'augmentation du risque de saignement post-opératoire. Pourtant le taux médian de fibrinogène plasmatique n'était pas différent de celui décrit dans les études antérieures évaluant la même population. Notre population ne présentait pas de différence



significative en comparaison avec celle des autres travaux évaluant l'impact pronostic des TFP<sup>22 25 27</sup>.

Une seule autre étude a spécifiquement modélisé la relation entre taux plasmatique préopératoires de fibrinogène et saignement post-opératoire en employant une méthodologie statistique similaire à celle présentée ici, mais les auteurs analysaient les taux plasmatiques post-opératoires de fibrinogène<sup>28</sup>. Cette étude n'avait à l'époque pas mis en évidence de majoration du risque hémorragique pour des taux élevés de fibrinogène. L'explication pourrait tenir au fait qu'après circulation extra corporelle, les taux plasmatiques de fibrinogène ont subi d'importantes modifications, avec des phénomènes de consommation, et occasionnellement un traitement substitutif par administration de fibrinogène par l'anesthésiste en charge du patient, facteurs confondants suffisants pour annuler la relation statistique.

## 2) Hypothèses physiopathologiques.

En pratique clinique, l'existence d'une corrélation statistique n'a que peu d'intérêt en l'absence de mécanisme physiopathologique cohérent sous-jacent. La majoration des saignements pourrait théoriquement être due à un rôle direct du fibrinogène en concentration anormale sur l'hémostase (altération de la qualité de l'amalgame fibrine/plaquettes, hyper-fibrinolyse induite), aux interactions avec la paroi endothéliale, ou au rôle d'une inflammation dont le fibrinogène ne serait que le témoin.

### *a) L'hyper-fibrinogénémie altère-t-elle l'hémostase ?*

A priori, une majoration du risque de saignement pour des taux élevés de fibrinogène est contre-intuitive. L'hyper-fibrinogénémie serait associée à une augmentation de la viscosité du sang, une augmentation de la densité fibreuse du caillot de fibrine, un accroissement de sa résistance à la fibrinolyse, et une altération de ses propriétés mécaniques. Le rôle pro-thrombotique du fibrinogène en excès a été illustré in vitro chez la souris<sup>29</sup>.

D'autres données in vitro laissent supposer que la vitesse de fibrinolyse est conditionnée par les caractéristiques physico-chimiques de l'amalgame fibrine/plaquettes<sup>30</sup>.

La modification de la solidité du caillot de fibrine par les taux élevés de fibrinogène pourrait être à l'origine d'une stimulation accentuée de la plasmine, et donc une fibrinolyse plus importante et rapide, qui pourrait aggraver les saignements<sup>31</sup>. Un tel phénomène pourrait avoir un effet suffisamment synergique associé à l'hyper-fibrinolyse induite par la CEC elle-même pourrait aggraver significativement les saignements<sup>15</sup>. Les données scientifiques actuelles restent très insuffisantes, et des évaluations clinico-biologiques spécifiques chez les patients avec des taux de fibrinogène élevés sont nécessaires.

*b) Le fibrinogène en excès induit-il une majoration de la perméabilité endothéliale ?*

Les interactions entre le fibrinogène avec la paroi endothéliale, largement étudiées in vitro<sup>32</sup>, sont une autre piste d'interprétation de nos résultats. Des taux élevés de fibrinogène sont associés à une perméabilité endothéliale accrue, et une fuite capillaire d'albumine chez les patients présentant des pathologies vasculaires chroniques inflammatoires<sup>32</sup>. Or, la fonction de barrière endothéliale est aussi altérée par la chirurgie cardiaque sous CEC<sup>33</sup>. La CEC elle-même et le flux sanguin non pulsatile, l'anesthésie halogénée, le relargage de médiateurs pro-inflammatoires, l'activation endothéliale liée à l'acte chirurgical, l'hémodilution, l'utilisation d'héparine et l'hypothermie ont un impact direct sur cette fonction. L'association de ces phénomènes (qui peuvent être aux mieux minimisés, mais sont inévitables en chirurgie cardiaque) à un rôle péjoratif spécifique des taux élevés de fibrinogène pourrait aggraver cette hyper-perméabilité endothéliale. La majoration de la fuite vers le milieu extravasculaire de plasma contenant certains facteurs de coagulation (de masse moléculaire proche de l'albumine) pourrait aggraver significativement la coagulopathie de consommation.

La survenue de saignements diffus, en nappe, de l'ensemble des tissus, constatés empiriquement chez ces patients au TFP élevés, dits « inflammatoires », trouvent une explication logique dans ces données. Toutefois, les connaissances scientifiques actuelles sont insuffisantes pour expliquer de façon suffisamment rigoureuse la survenue de ces saignements.

*c) Certains patients présentent-ils une dysfibrinogénémie acquise ?*

Le mécanisme sous tendant cette théorie est plus complexe, et par conséquent moins plausible. Il est possible d'émettre l'hypothèse qu'un sous-groupe de patient au sein de la population de chirurgie cardiaque aurait développé une dysfibrinogénémie en rapport avec le terrain cardio vasculaire.

La dysfibrinogénémie est une altération de la compétence du fibrinogène pour assurer la fonction hémostatique. Elle peut être :

- constitutive (congénitale) ou acquise,
- qualitative (altération de la molécule de fibrinogène et donc de sa fonction) ou quantitative (anomalie dans la quantité de fibrinogène disponible dans l'organisme).

La dysfibrinogénémie congénitale est trop rare pour expliquer la significativité de nos résultats <sup>34</sup>. L'existence d'une dysfibrinogénémie acquise quantitative est certaine en chirurgie cardiaque (du fait de saignements et la coagulopathie de consommation), mais cette dernière ne devrait pas pouvoir être prédite par le taux de fibrinogène préopératoire (la coagulopathie de consommation survenant principalement au démarrage de la CEC). En revanche, une dysfibrinogénémie qualitative, c'est à dire la production en excès d'un fibrinogène aux propriétés biochimiques altérées, acquise préalablement à la chirurgie aggravée par la coagulopathie de la chirurgie cardiaque sous CEC, pourrait expliquer la survenue plus fréquente de saignement. Toutefois, il n'existe que peu d'indices dans la littérature médicale confortant cette hypothèse. La dysfibrinogénémie qualitative acquise est une conséquence rare de certaines pathologies très spécifiques, sans rapport avec le contexte chirurgical cardiaque. Ainsi, certaines pathologies hépatiques (hépatome, hépatite active chronique, cirrhose et certains ictères isolés obstructifs), la présence d'autoanticorps interférant avec la polymérisation des molécules de fibrine (lupus érythémateux disséminé, myélome multiple, gammopathie monoclonale de signification indéterminée) altèrent la production de fibrinogène <sup>35</sup>.

L'existence d'une dysfibrinogénémie spécifique à la pathologie athéro-thrombotique est acquise, et pourrait expliquer la survenue d'événements thromboemboliques, mais ce phénotype qui produit des caillots de fibrine denses et résistants à la fibrinolyse ne semble pas

associé à des phénomènes hémorragiques <sup>36</sup>. Si une affection spécifique à la population de chirurgie cardiaque causant des saignements existe, sa prévalence, ses mécanismes, et son impact sont inconnus.

La dysfibrinogénémie acquise est tout de même associée à des perturbations des tests hémostatiques. Le temps de thrombine et le temps de reptilase, deux paramètres du bilan d'hémostase mesurant le temps de coagulation pendant la conversion du fibrinogène en fibrine, sont souvent allongés du fait de la dysfonction du fibrinogène. Une association entre élévation des taux plasmatiques de fibrinogène et allongement du temps de reptilase a été démontrée *in vitro* par le passé <sup>37</sup>. Cet allongement du temps de reptilase pourrait être associé à la génération par certaines pathologies de taux élevés de fibrinogène avec une augmentation du contenu en acide sialique et/ou phosphore (Fibrinogène du nouveau-né, carcinome rénal, syndrome néphrotique) <sup>37</sup>. Les auteurs mettaient en évidence une correction des temps de thrombine et temps de reptilase par d'addition de chlorure de calcium ou d'albumine au plasma étudié. L'impact clinique de ces découvertes est inconnu, et la relation entre cette altération spécifique du bilan hémostatique et la survenue d'un saignement n'a jamais été démontrée.

*d) Les TFP élevés ne sont-ils que le reflet d'une inflammation systémique ?*

Cette dernière hypothèse est la plus évidente empiriquement : le taux de fibrinogène ne serait qu'un simple marqueur de l'inflammation systémique, et cette inflammation serait responsable du saignement excessif.

Bien que le rôle du fibrinogène en tant que médiateur de l'inflammation soit largement admis <sup>38 26</sup>, l'inflammation est, elle aussi, plutôt associée à un état pro-coagulant, via l'activation du système de coagulation d'une part, et l'inhibition de l'activité anticoagulante et fibrinolytique d'autre part <sup>38</sup>.

L'association d'une inflammation systémique et d'une majoration des saignements ne bénéficie donc d'aucun support dans la littérature. Toutefois, ces phénomènes d'activation diffuse de la coagulation pourraient aggraver la coagulopathie de consommation massive résultant de la CEC et du stress tissulaire induit par la chirurgie cardiaque <sup>39</sup>.

Une seule étude a évalué les conséquences de l'inflammation systémique en chirurgie cardiaque. En 2019, les auteurs ont évalué la relation entre le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) post-opératoire et une majoration de la morbidité, évaluée par un critère de jugement composite incluant les complications hémorragiques en chirurgie cardiaque <sup>40</sup>. Aucun lien n'avait alors pu être établi entre inflammation systémique et transfusion de produits sanguins ou reprise chirurgicale, qui étaient des critères de jugement secondaires. Dans le cadre de cette étude, le niveau de preuve est insuffisant pour écarter ou confirmer formellement une responsabilité de l'inflammation dans le saignement, et des études spécifiques fondamentales et cliniques sont ici aussi nécessaires.

Ces hypothèses ont plusieurs points communs. D'une part elle ne bénéficient pas de support scientifique suffisant qui permettrait de les hiérarchiser, et illustrent le caractère novateur du sujet traité ici. D'autre part, le mécanisme associé au saignement semble être systématiquement une aggravation de la coagulopathie de consommation que cause la chirurgie cardiaque sous CEC. Les conclusions de l'étude de Karkouti et al. en 2013, seule étude à avoir appliqué une méthodologie statistique similaire à la nôtre, mais pour les taux de fibrinogène post-opératoires, sont particulièrement intéressantes pour la formulation de ces hypothèses diagnostiques <sup>28</sup>. Aucune majoration du risque de saignement pour des taux élevés post-opératoires de fibrinogène n'avait été identifiée, alors que les taux bas étaient toujours associés à un saignement significatif. Ceci indiquerait que le mécanisme par lequel les taux élevés de fibrinogène aggravent le saignement est différent de celui qui prédomine pour les taux bas. Ces données renforcent les hypothèses qui retiennent l'aggravation de la coagulopathie de consommation en chirurgie cardiaque chez les patients avec des TFP élevés comme principal mécanisme du saignement. Une fois la coagulopathie de la CEC soustraite de l'équation, la fibrinogénémie élevée ne serait plus responsable de saignements significatifs.

### 3) Points forts de l'étude.

Cette étude présente certaines originalités en comparaison avec les travaux antérieurs sur le risque de saignement en chirurgie cardiaque.

a) *Définition du saignement.*

La définition d'un saignement grave est un défi en contexte de chirurgie cardiaque, les paramètres de surveillance per et post-opératoires étant multiples. Le saignement post-opératoire peut être analysé selon de nombreux critères (saignement horaire, saignement sur 24 heures, survenue d'un hémopéricarde clinique, reprise chirurgicale, transfusion sanguine). L'absence de définition universelle rend la comparaison entre les différentes études sur le sujet statistiquement compliquée, et les conclusions en pratique clinique hasardeuses, comme l'indiquent les auteurs d'une méta-analyse de 2018 <sup>23</sup>.

Dans un souci d'utiliser une définition qui soit le plus reproductible possible nous avons exprimé le saignement excessif selon un critère composite adapté de la définition universelle du saignement post-opératoire en chirurgie cardiaque adulte (Universal Definition of Post-operative Bleeding - UDPB), proposée par Dyke et al. en 2014 <sup>41</sup>. Les critères sont les suivants :

- Débit de sang dans les drains péricardiques et thoracique au cours des premières 24 heures
- Transfusion de concentrés érythrocytaires
- Transfusion de plasma frais congelé
- Transfusion de plaquettes
- Transfusion de cryoprécipités
- Utilisation de concentrés de facteurs activés
- Administration de facteur VII recombinant
- Reprise chirurgicale

Nous avons défini un saignement sévère comme une classe UDPB > 3 du fait de la significativité clinique de la mortalité associée à un tel score, à savoir 7,8% dans l'étude de 2014 <sup>41</sup>. Nous avons fait le choix de grouper ainsi les classes UDPB 3 et 4 pour minimiser l'hétérogénéité en termes de nombre de patients pour l'analyse multivariée.

Cette classification a pour avantages que les critères qui la composent sont centraux en chirurgie cardiaque, et ont fréquemment été utilisés dans différentes études par le passé comme critères de jugement principaux pour évaluer le saignement <sup>41</sup>. Son utilisation est simple, et peut être appliquée au lit du patient. La prise en compte de la transfusion de tous les

produits sanguins labiles et produits hémostatiques est un autre avantage majeur car ne transfusion exclusive de concentrés érythrocytaires devant un saignement majeur ne permet pas de correction des troubles de l'hémostase. Une correction de ces troubles par une administration cohérente de produits hémostatique peut diminuer la nécessité de transfusion de concentrés érythrocytaires, dont le nombre administré ne rend donc pas compte de l'altération grave de l'hémostase. De plus, l'intégration de critères non transfusionnel permet de s'affranchir du biais constitué par les variations significatives des pratiques transfusionnelles d'un centre à l'autre, qui, en cas d'administration libérale de produits sanguins, pourrait faire surestimer la gravité du saignement. L'UDPB pourrait permettre une analyse plus précise, et plus sensible, du saignement sévère. Nos résultats tendent à confirmer cette hypothèse, la relation reliant saignement des 24 premières heures et taux de fibrinogène n'étant pas significative pour les taux élevés (Figure 2).

Cette classification présente toutefois certaines limites. Bien qu'elle mitige l'utilisation du critère transfusionnel pour définir le saignement péri opératoire, la force relative de la transfusion par rapport, par exemple, au saignement effectif, est importante <sup>42</sup>.

Des scores alternatifs existent, tels que le Large Volume Blood Transfusion score (LVBT), et ont montré des performances pronostiques satisfaisantes, mais ils tendent à prédire le risque transfusionnel, et non le risque de saignement grave à proprement parler <sup>43</sup>. Bien que la transfusion massive soit elle-même associée à une morbi-mortalité importante, elle ne représente qu'une des facettes du saignement sévère en chirurgie cardiaque. D'autres scores prédictifs tels que le Bart score ou le score de Papworth prédisent un saignement post-opératoire strict <sup>44</sup>, ce qui limiterait l'intérêt de l'interprétation du taux de fibrinogène pour l'anesthésiste en vue de la chirurgie.

#### *b) Méthodologie de recueil de données.*

Bien qu'analysées rétrospectivement, les données ont été collectées en routine, prospectivement, par les cliniciens, les infirmières, les laboratoires et l'établissement français du sang pour chaque patient dès son admission et selon l'évolution per et post chirurgie cardiaque. Elles ont ensuite été enregistrées dans la base de données du service qui servait de support à la consultation d'anesthésie, la prescription médicale, et la rédaction de compte

rendu d'hospitalisation. Cela pourrait expliquer le faible nombre de données perdues chez les patients dont le taux de fibrinogène préopératoire avait été mesuré au sein de l'hôpital. De plus, les taux plasmatiques de fibrinogène étaient recueillis de façon indépendante, par les laboratoires du CHU via le logiciel d'édition des résultats d'examen complémentaires de l'hôpital, et les événements transfusionnels étaient colligés de façon indépendante par l'établissement français du sang. Les données n'ont été mises en commun qu'après la formulation de l'hypothèse de travail, garantissant une collecte indépendante de celle des données des patients, et une minimisation du risque d'erreur.

#### 4) Limites de l'étude :

Les caractères rétrospectif et monocentrique de l'étude restent des facteurs de risque majeurs de biais. L'association statistique illustrée ici devra être confirmée par des études prospectives. Toutefois, nos données peuvent servir de base à l'élaboration d'une étude de méthodologie plus robuste.

##### *a) Limites statistiques.*

En chirurgie cardiaque, les facteurs prédictifs de saignement sont nombreux et décrits dans un nombre important d'études, mais avec une inconsistance des résultats d'une étude à l'autre <sup>44</sup>. Nous avons fait le choix de n'utiliser en analyse multivariée que l'âge, le sexe et le type de chirurgie. Parmi les facteurs ayant fait la preuve de leur impact sur le saignement post-opératoire, la durée de CEC est celui pour lequel une analyse nous semble le plus nécessaire. En effet, les durées longues de circulation extra corporelle ont été associées à une majoration du risque de saignement <sup>45</sup> et de transfusion massive en chirurgie cardiaque <sup>46</sup>. Les implications physiopathologiques de la relation entre taux élevés de fibrinogène et CEC sont doubles :

- Si les taux de fibrinogène élevés sont bien associés à des saignements diffus majorés, la durée de CEC est allongée par une hémostasie chirurgicale laborieuse.
- Si l'hypothèse selon laquelle les taux de fibrinogène élevés tendent à aggraver la coagulopathie de consommation causée par la CEC, une durée plus longue de CEC pourrait s'accompagner d'une majoration exponentielle des saignements.



Cependant, l'augmentation du nombre de variables incluses dans l'analyse multivariée diminue la puissance de l'analyse et nécessite donc l'inclusion d'un plus grand nombre de patients. Parallèlement, la nécessité que les paramètres soient disponibles pour tous les patients diminue le nombre de patients éligibles. Enfin, un risque de sur-ajustement existe si les variables intégrées se recoupent (ce qui est le cas par exemple pour le type de chirurgie et la durée de circulation extra corporelle), diminuant l'effet étudié.

*b) Période de l'étude.*

Nous avons limité la période d'extraction de Septembre 2010 à Mai 2014, alors que les inclusions dans notre base de données se poursuit à ce jour. La principale raison est que les pratiques locales de réalisation des bilans préopératoires ont été modifiées il y a 4 ans dans le but de limiter les dépenses des laboratoires hospitaliers. En 2014, la décision de faire réaliser la majorité des bilans préopératoires par des laboratoires extérieurs au CHU a rendu la collection de données des taux de fibrinogène non fiable au cours des années suivantes. Cela explique la diminution des inclusions à partir de 2014. Toutefois, cette perte de données n'étant pas corrélée aux caractéristiques des patients, le risque de biais est faible. Cette problématique concerne l'ensemble des examens préopératoires et constitue certainement un frein à l'exploitation des données à des fins de recherche clinique. La logistique qu'imposerait la récupération des données d'au moins 5000 patients entre 2014 et 2018 serait démesurée par rapport aux moyens de l'institution. Une modification de la base de données qui imposerait aux praticiens de rentrer manuellement les résultats d'examens complémentaires des patients aurait pu être décidée à l'époque pour résoudre cette problématique. Toutefois, les normes des différents laboratoires en ville, ainsi que leurs méthodes de mesure, peuvent différer significativement de celles des laboratoires du CHU, ce qui pourrait constituer un biais supplémentaire pour la comparaison des données.

La principale conséquence est que notre étude s'intéresse à des données vieilles de 4 ans. L'interprétabilité est donc sujette à d'éventuelles modifications des pratiques sur une période aussi longue. Toutefois, peu de changements sont survenus dans les recommandations concernant la surveillance des taux plasmatiques fibrinogène des patients en chirurgie cardiaque depuis 2014, et aucune conclusion définitive n'a pu être tirée des récentes études

concernant l'administration prophylactique de fibrinogène. Le risque de modification des pratiques est donc faible.

*c) Méthode de mesure de la fibrinogénémie*

Dans notre institution, deux tests sont utilisés en routine pour mesurer les taux plasmatiques de fibrinogène : le test de Clauss et le test dérivé du TP. Un biais causé par une surestimation de la fréquence de TFP par la méthode dérivée du TP pourrait être imputé à notre analyse. Toutefois, la différence de mesure devient significative pour des taux supérieurs à 6 g/L de fibrinogène plasmatique, ce qui limite le risque de biais pour les valeurs comprises entre 4 et 6 g/L de fibrinogène. Pour les valeurs plus importantes, bien que la surestimation devienne supérieure à 1 g/L, elle reste peu significative et ne modifie probablement pas la tendance à un saignement plus important pour des TFP élevés illustrée par nos résultats.

*d) Interprétation de la courbe de Spline.*

La courbe reliant taux préopératoire de fibrinogène et classe UDPB selon la fonction de Spline est marquée par une perte de la significativité de la relation entre 6 et 8 g/L de fibrinogène. La relation est à nouveau significative au-delà de 8 g/L. La courbe met toutefois en évidence un élargissement important de l'intervalle de confiance au-delà de 8 g/L de fibrinogène. Ceci est dû au très faible nombre de patients présentant de tels niveaux plasmatiques (moins de 1% de la population totale). Notre interprétation est que trop peu de données étaient disponibles pour valider statistiquement notre hypothèse principale, du fait de la faiblesse statistique de la relation dans la population générale de chirurgie cardiaque. Pour améliorer la sensibilité et la significativité des résultats, il est probablement nécessaire de mieux cibler la population étudiée. Toutefois l'association reste statistiquement significative pour des taux très élevés de fibrinogène (> 8 g/L) en dépit d'un nombre très faible de patients, ce qui suggère une augmentation de la force de l'association avec l'augmentation des taux plasmatiques.

*e) Identification des patients présentant des TFP élevés.*

Enfin, concernant la portée des résultats de notre étude, sa principale limite est que la base de données, ainsi que l'analyse statistique, n'étaient pas conçues pour identifier de façon précise la population des patients présentant un taux préopératoire de fibrinogène élevé. Nous n'avons donc pas été en mesure de mettre en évidence de sous-population présentant des antécédents spécifiques, prédictifs de taux élevés de fibrinogène circulant. L'identification d'une pathologie ou d'une population à risque pourrait fournir des pistes de réflexion pour mieux comprendre la physiopathologie sous-jacente, et les mécanismes impliqués dans la survenue d'un saignement majoré par rapport à la population générale.

5) Perspectives :

Si des études à la méthodologie plus robuste parviennent à confirmer nos résultats, les implications cliniques ultérieures pourraient être cruciales.

Tout d'abord, des taux élevés de fibrinogène préopératoires pourraient encourager les anesthésistes à une surveillance rapprochée des paramètres hémostatiques au cours de la chirurgie cardiaque, avec par exemple des mesures par des techniques de thromboélastométrie délocalisées répétées, ou même déclenchées plus précocement, dès les prémices de saignement important. L'identification des patients présentant ces taux élevés de fibrinogène pourrait jeter une lumière nouvelle sur les mécanismes complexes de l'hémostase impliqués en chirurgie cardiaque sous CEC.

Concernant les attitudes thérapeutiques à proposer, certaines de nos hypothèses, si confirmées, pourraient entraîner des modifications des stratégies thérapeutiques. L'existence par exemple d'une perte extravasculaire de facteurs de coagulation causée par l'inflammation ou les interactions entre fibrinogène et paroi endothéliale pourraient faire discuter une administration concomitante des produits correcteurs de l'hémostase analogue à la transfusion massive chez le patient polytraumatisé pour permettre une correction rapide des anomalies de la coagulation. L'existence d'une hyper-fibrinolyse chez les patients avec TFP élevés pourrait nécessiter l'augmentation des posologies de médicaments anti-fibrinolytiques.

Enfin, nos résultats pourraient constituer une piste expliquant la difficulté à déterminer un seuil bas optimal de TFP. L'existence d'une population de patients de chirurgie cardiaque chez qui une inflammation systémique, la quantité ou un fonctionnement anormal du fibrinogène serait responsable de saignement, pourrait avoir mitigé la force de la corrélation entre bas TFP et saignement grave. L'identification et l'exclusion de cette population des futures études sur le sujet pourrait permettre d'affiner les conclusions concernant la valeur prédictive de bas TFP.

## **VI) CONCLUSION**

La présente analyse montre une relation en U, faible mais statistiquement significative, entre taux plasmatiques préopératoires de fibrinogène et saignement sévère en chirurgie cardiaque sous circulation extra corporelle. Bien que cette association soit connue pour les taux de fibrinogène faible, cette étude est la première à mettre en évidence un surrisque de saignement pour des taux élevés de fibrinogène plasmatique pré-opératoire. Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer nos résultats, identifier une population à risque, comprendre si les taux élevés de fibrinogène traduisent une inflammation systémique, et identifier les implications pratiques de tels résultats.

## VII) Bibliographie

1. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2004; **44**: 1453–62
2. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G, Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; **96**: 478–85
3. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004; **78**: 527–34; discussion 534
4. Christensen MC, Dziewior F, Kempel A, von Heymann C. Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; **26**: 46–51
5. Likosky DS, Paone G, Zhang M, et al. Red Blood Cell Transfusions Impact Pneumonia Rates After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2015; **100**: 794–800; discussion 801
6. Andreu G, Boudjedir K, Muller J-Y, et al. Analysis of Transfusion-Related Acute Lung Injury and Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Reported to the French Hemovigilance Network From 2007 to 2013. *Transfus Med Rev* 2018; **32**: 16–27
7. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990; **76**: 1680–97
8. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006; **34**: 1608–16
9. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; **116**: 2544–52
10. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis* 2003; **16**: 17–20
11. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J* 2010; **74**: 597–607
12. Bagoly Z, Koncz Z, Hársfalvi J, Muszbek L. Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thromb Res* 2012; **129**: 382–7
13. Fish RJ, Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation. *Thromb Haemost* 2012; **108**: 419–26
14. Innerhofer P, Kienast J. Principles of perioperative coagulopathy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; **24**: 1–14

15. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2011; **113**: 1319–33
16. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thrombosis and Haemostasis* [Internet] 2005 [cited 2017 Aug 26]; Available from: [http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH04-12-0799&no\\_cache=1](http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH04-12-0799&no_cache=1)
17. Solomon C, Rahe-Meyer N, Sørensen B. Fibrin formation is more impaired than thrombin generation and platelets immediately following cardiac surgery. *Thromb Res* 2011; **128**: 277–82
18. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; **81**: 360–5
19. Samama CM, Ickx B, Ozier Y, Steib A, Susen S, Godier A. Place des concentrés de fibrinogène dans la prise en charge des hémorragies : position du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP). *Anesthésie & Réanimation* 2018; **4**: 465–78
20. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Snecienski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg* 2012; **114**: 261–74
21. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; **34**: 332–95
22. Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, 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* 2014; **18**: 292–8
23. Li J-Y, Gong J, Zhu F, et al. Fibrinogen Concentrate in Cardiovascular Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg* 2018; **127**: 612–21
24. Yang L, Vuylsteke A, Gerrard C, Besser M, Baglin T. Postoperative fibrinogen level is associated with postoperative bleeding following cardiothoracic surgery and the effect of fibrinogen replacement therapy remains uncertain. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013; **11**: 1519–26
25. 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* 2014; **97**: 1199–206
26. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; **294**: 1799–809
27. Kindo M, Hoang Minh T, Gerelli S, 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* 2014; **134**: 360–8
28. Karkouti K, Callum J, Crowther MA, et al. The Relationship Between Fibrinogen Levels After Cardiopulmonary Bypass and Large Volume Red Cell Transfusion in Cardiac Surgery: An Observational Study. *Anesthesia & Analgesia* 2013; **117**: 14–22

29. Machlus KR, Cardenas JC, Church FC, Wolberg AS. Causal relationship between hyperfibrinogenemia, thrombosis, and resistance to thrombolysis in mice. *Blood* 2011; **117**: 4953–63
30. Weisel JW. Structure of fibrin: impact on clot stability. *J Thromb Haemost* 2007; **5 Suppl 1**: 116–24
31. Longstaff C, Thelwell C, Williams SC, Silva MMCG, Szabó L, Kolev K. The interplay between tissue plasminogen activator domains and fibrin structures in the regulation of fibrinolysis: kinetic and microscopic studies. *Blood* 2011; **117**: 661–8
32. Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; **198**: 1–13
33. Koning NJ, Overmars MAH, van den Brom CE, et al. Endothelial hyperpermeability after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass as assessed using an in vitro bioassay for endothelial barrier function. *British Journal of Anaesthesia* 2016; **116**: 223–32
34. Casini A, Neerman-Arbez M, Ariëns RA, de Moerloose P. Dysfibrinogenemia: from molecular anomalies to clinical manifestations and management. *J Thromb Haemost* 2015; **13**: 909–19
35. Besser MW, MacDonald SG. Acquired hypofibrinogenemia: current perspectives. *J Blood Med* 2016; **7**: 217–25
36. Undas A. Acquired dysfibrinogenemia in atherosclerotic vascular disease. *Pol Arch Med Wewn* 2011; **121**: 310–9
37. Van Cott EM, Smith EY, Galanakis DK. Elevated fibrinogen in an acute phase reaction prolongs the reptilase time but typically not the thrombin time. *Am J Clin Pathol* 2002; **118**: 263–8
38. Levi Marcel, van der Poll Tom, Büller Harry R. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. *Circulation* 2004; **109**: 2698–704
39. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation* 2010; **122**: 2068–77
40. Squicciarro E, Labriola C, Malvindi PG, et al. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* [Internet] 2019 [cited 2019 Mar 16]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077019300795>
41. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **147**: 1458-1463.e1
42. Colson PH, Gaudard P, Fellahi J-L, et al. Active Bleeding after Cardiac Surgery: A Prospective Observational Multicenter Study. *PLoS One* [Internet] 2016 [cited 2019 May 20]; **11** Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5010224/>
43. Goudie R, Sterne J a. C, Verheyden V, Bhabra M, Ranucci M, Murphy GJ. Risk scores to facilitate preoperative prediction of transfusion and large volume blood transfusion associated with adult cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015; **114**: 757–66

44. Petrou A, Tzimas P, Siminelakis S. Massive bleeding in cardiac surgery. Definitions, predictors and challenges. *Hippokratia* 2016; **20**: 179–86
45. Liu G, McNicol PL, McCall PR, et al. Prediction of the mediastinal drainage after coronary artery bypass surgery. *Anaesth Intensive Care* 2000; **28**: 420–6
46. Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, Beattie WS, Reducing Bleeding in Cardiac Surgery Research Group. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006; **53**: 781–94



# Serment d'Hippocrate

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

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

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

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

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

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

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

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

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