



Apport de la thromboélastographie dans la prise en charge transfusionnelle des hémorragies en chirurgie cardiovasculaire : évolution des pratiques à l'Hôpital Européen Georges Pompidou

Khou André Ly

► To cite this version:

Khou André Ly. Apport de la thromboélastographie dans la prise en charge transfusionnelle des hémorragies en chirurgie cardiovasculaire : évolution des pratiques à l'Hôpital Européen Georges Pompidou. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02507584

HAL Id: dumas-02507584

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02507584>

Submitted on 8 Feb 2021

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

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



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

AVERTISSEMENT

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

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 48

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Apport de la thromboélastographie dans la prise en charge
transfusionnelle des hémorragies en chirurgie cardiovasculaire :
évolution des pratiques à l'Hôpital Européen Georges Pompidou

Présentée et soutenue publiquement
le 16 avril 2019

Par

Khou André LY

Né le 17 avril 1989 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Thi Mum Huynh, CCA

Jury :

M. Le Professeur Bernard Cholley, PU-PH Président

M. Le Professeur Charles Marc Samama, PU-PH

M. Le Docteur Adrien Bougle, MCU-PH

Je dédicace cette thèse à ma tendre mère

Remerciements

Au président du jury, Monsieur le Professeur Bernard Cholley. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Votre bienveillance m'a accompagné depuis le début de l'externat en tant que tuteur de stage à New York jusqu'à la fin de mon internat. Vous êtes un exemple du praticien hospitalo-universitaire qui garde un incroyable sens clinique.

A la directrice de thèse, Madame le Docteur Thi Mum Huynh. Merci de ton aide et de ton soutien tout au long de ce travail. Tes conseils étaient brefs mais précieux et efficaces. J'admire ton dynamisme et ton entrain à toute épreuve.

Aux membres du jury, Monsieur le Professeur Charles Marc Samama et Monsieur le Docteur Adrien Bouglé. Merci d'avoir accepté de juger ce travail en apportant votre expertise.

Aux professeurs qui ont marqué mon internat : Pr Alexandre Mebazaa, Pr Benoît Plaud, Pr Thomas Leclerc, Pr Didier Payen, Pr Muriel Fartoukh, Pr Jean-François Timsit, Pr Lila Bouadma, Pr Souhayl Dahmani, Pr Olivier Langeron. Merci pour votre enseignement, vos conseils, votre soutien, votre bienveillance.

Aux docteurs, auprès desquels le mot "compagnonnage" prend tout son sens : Dr Benjamin Chousterman, le "sepsis"-ologue qui m'a appris à manier le pupillomètre; Dr Najla Akrouit et Dr Alice Blet qui ont cru en moi dès le début et m'ont soutenu durant mon semestre à Saint-Louis; Dr Nicolas Donat, ton humour et ta sympathie m'ont donné une autre vision des militaires; Dr Dominique Verrière qui m'a appris à poser ma première péridurale; Dr Benjamin Huot qui fait peur aux chirurgiens mais qui m'a tant appris; Dr Samuel Gaugin le réanimateur hipster; Dr Charles Damoisel qui m'a fait toucher du doigt la plénitude de la compréhension de "l'arbre de l'hypoxémie" à 4h du matin; Dr Mathieu Le Dorze qui m'a appris à cadrer les gardes; Dr Camille Vincclair, qui m'a apporté un soutien incroyable durant ce semestre de l'enfer à Bichat; Dr Patrick Schurando l'anesthésiste vigneron qui est une bible de culture médicale.

Aux amis internes ou co-internes qui ont fait de l'internat un moment très agréable à passer : Elsa (Zaza ou la force douce), David (Dada, le frère que j'ai toujours voulu), Louis (Loulou, ton entrain me fera toujours rêver), Charles (Carlito ou la mafia marseillaise), François (Fanfan, le petit frère qui fallait recadrer), Mike the british daddy, Manu (ne perds pas ta manutitude), Pr Séguier ou l'art d'en faire toujours beaucoup (trop?), MorgAN (la tranquillité), Salim & Sarah ou les parents gaga, Stefano et ton risotto à tomber, Maxime pour ces journées

à rentrer les dossiers en jouant de la flûte, la team Bichat avec Yannis, Charles, Thomas, Valentine, Marine, Juliette, Marie, Quentin, MorgAn, la team Larib avec Alexia, Alexandre, Hery, Astrée, et la raclette!, la team Debré avec Thomas, Pauline U, Pauline G, Lucie, Marcy, Hicham, Michelle, Medhi, Guillaume, M-H, Elodie, Jérôme! Vous êtes tous aussi supers les uns que les autres.

Aux amis rencontrés aux bancs de la fac de médecine ou autre : Louis (alias l'interne qui a déjà un plus grand score SIGAPS que ses MCU), Romain mon beau-cousin (qui aurait crû qu'on se retrouverait dans la même famille un jour), Sophie et ton petit rire inimitable, Marc ou l'excellence à la strasbourgeoise, Gendrion le coloc de rêve (souvenirs impérissables de la P1 à la D4), Tranou le dentiste fou, Fredou, Coralie alias Jaunie ou Coco pour les intimes, Josué ou l'éternel étudiant, Thomas (on a réussi la P1 ensemble!), Benjui (tu manies le scalpel comme personne), Doudou, Jérém, Mélanie (à la conquête de la péninsule ibérique!), Flore (merci de m'avoir appris les échos de cardio), Benjamin, Eric, Lydia (l'externe italienne de choc), Marine et Jehanne mes sous-colleuses préférées, Jennifer, Mathieu, Anh-Dao, Pierre (trop d'idées dans un seul être), Camille (une bouffée d'oxygène sur un air d'électro), Corentin, J-C & Mylène (mes clubbers préférés), Zaida (la plus tendance des anesthésistes ^^), Béa la plus courageuse de toutes, Vicky ou l'élégance dans le (dé)montage de meubles.

Aux amis non médecins mais fidèles malgré tout : Louis FB, Michel, Anna, Laurent, Christian, Kévin, Thomas, Hélène alias "Dada" d'où vient mon surnom "Drédré", Marina, les Troussettes. Heureusement que vous êtes là quand il faut et me faites rappeler qu'il y a une vie en dehors de la médecine.

A la famille, mon père et ma soeur qui ont toujours été là quand il faut, à Gautier, un beau-frère super et Clément, qui grandit vite et s'approprie déjà son public

A ma tendre moitié Mélanie, notre rencontre était inespérée mais c'est quand on s'y attend le moins que nous arrivent les plus belles surprises et tu es ce qui m'est arrivé de plus beau dans ma vie !

A la belle-famille, qui m'a accueilli sans faille : Catherine, Jean-Marie, Lulu, Loulou, mamie Monique, mamie Bebby, papy Hibou, Chourbie & Véro, et tonton Eric. Je vous embrasse.

A tous les IDE de réanimation et les IADE que j'ai rencontrés au cours de mon internat, notamment Gema, Douha, Marie "Amour", Nancy.... et j'en oublie !

Titre de la thèse en français

Apport de la thromboélastographie dans la prise en charge transfusionnelle des hémorragies en chirurgie cardiovasculaire : évolution des pratiques à l'Hôpital Européen Georges Pompidou

Titre de la thèse en anglais

Contribution of thromboelastography in patient blood management during hemorrhage in cardiac surgery : practices changes at Georges Pompidou European Hospital

Résumé en français

La chirurgie cardiaque est classiquement associée à un risque hémorragique élevé. La thromboélastographie (TEG) est une technique de monitoring de l'hémostase péri-opératoire dont le bénéfice sur l'épargne transfusionnelle a été démontré dans la littérature. L'objectif de cette étude était l'évaluation de l'évolution des saignements et de la transfusion après la mise en place de la TEG à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) chez les patients opérés de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle.

Cette étude monocentrique interventionnelle menée du 12/01/2017 au 11/04/2018 incluait les patients présentant un saignement après antagonisation de l'héparine. Une période observationnelle de 8 mois (groupe contrôle) précédait la mise en place de la TEG et de son algorithme transfusionnel (groupe TEG). Trente cinq patients ont été inclus à l'HEGP : 22 dans le groupe contrôle et 13 dans le groupe TEG. Une diminution significative du saignement à H12, H24 et total a été retrouvée dans le groupe TEG : 800 mL, 1120 mL et 1590 mL respectivement contre 1214 mL, 1806 mL et 2700 mL ($p < 0,01$) dans le groupe contrôle. Un plus grand nombre de patients traités par anti-thrombotique dans le groupe contrôle constituait un facteur de confusion, confirmée par une analyse multivariée ($p = 0,029$). Il n'y avait pas de différence dans les globules rouges, les plasmas et les plaquettes transfusés. La mise en place d'un algorithme transfusionnel basé sur la TEG n'était pas un facteur indépendant de réduction du saignement post-opératoire, ni de la consommation en produits sanguins à l'HEGP.

Résumé en anglais

Cardiac surgery is associated with numerous hemorrhage complications. Thromboelastography (TEG) is a point-of-care monitoring of hemostasis with potential benefits in reducing perioperative transfusions. Our goal was to evaluate changes in bleeding and transfusion during TEG implementation at Georges Pompidou European Hospital (HEGP) in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. We conducted an interventional single-center study between January 12th 2017 and April 11 2018. Patients were recruited if they had bleeding after heparin antagonization. Eight months observational period (control group) precede 8 months TEG-based management period (TEG group). Thirty five patients were enrolled at HEGP : 22 in control group and 13 in TEG group. Chest tube drainage was significantly reduced 12, 24 hours and total post-operatively in TEG group : 800 mL, 1120 mL and 1590 mL respectively, compared to control group : 1214 mL, 1806 mL and 2700 mL ($p < 0,01$). Greater antithrombotic treated-patients number was found as a confounder in control group, warranted with multivariate analysis ($p = 0,029$). The use of TEG-guided transfusions algorithm at HEGP was not an independant factor for minimizing postoperative bleeding, nor blood products consumption.

Mots clés en français

Thromboélastographie, chirurgie cardiaque, transfusion sanguine, hémorragie, anesthésie-réanimation

Mots clés en anglais

Thromboelastography, cardiac surgery, blood transfusion, hemorrhage, anesthesia and critical care

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES ILLUSTRATIONS	8
ABREVIATIONS	9
1 INTRODUCTION	11
1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	11
1.2 CRITERES DE TRANSFUSION	11
1.3 RISQUES HABITUELLEMENT DECRITS DE LA TRANSFUSION	13
1.4 DEFINITION DE L'HEMORRAGIE MASSIVE	15
1.5 TROUBLES DE L'HEMOSTASE ASSOCIES EN CHIRURGIE CARDIAQUE	16
1.5.1 PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE	16
1.5.2 COAGULOPATHIE PENDANT LA CEC	18
1.6 DIAGNOSTIC DES TROUBLES DE L'HEMOSTASE.....	20
1.7 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	22
1.8 STRATEGIE D'EPARGNE TRANSFUSIONNELLE	23
1.8.1 EN PRE-OPERATOIRE	23
1.8.2 EN PER-OPERATOIRE	25
1.9 THROMBOELASTOGRAPHIE	27
1.9.1 HISTORIQUE	27
1.9.2 PRINCIPES.....	28
1.9.3 UTILISATION DE LA TEG EN CHIRURGIE CARDIAQUE	31
1.10 OBJECTIF DE L'ETUDE	32
2 MATERIEL ET METHODES.....	33
2.1 PATIENTS.....	33
2.1.1 CRITERES D'INCLUSION	33
2.1.2 CRITERES DE NON-INCLUSION	34
2.1.3 CRITERES D'EXCLUSION :.....	34
2.2 CRITERES DE JUGEMENT	34
2.3 PROTOCOLE D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION	35
2.3.1 PROTOCOLE D'ANESTHESIE.....	35
2.3.2 PROTOCOLE DE REANIMATION	36
2.4 INTRODUCTION DE LA TEG DANS LE SERVICE	37
2.4.1 COMPOSITION DU SERVICE D'ANESTHESIE-REANIMATION	37
2.4.2 IMPLANTATION DE LA TEG.....	37
2.4.3 ALGORITHME DE LA TRANSFUSION.....	38
2.5 DONNEES RECUEILLIES :.....	38
2.6 EVALUATION DES ANESTHESISTES-REANIMATEURS.....	40
2.7 ANALYSE STATISTIQUE	41
2.8 DONNEES INFORMATISEES, INFORMATION ET COMITE D'ETHIQUE	41

3	RESULTATS	43
3.1	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	43
3.2	CARACTERISTIQUES DU SAIGNEMENT.....	46
3.3	DONNEES DE LA THROMBOELASTOGRAPHIE	49
3.4	CONSOMMATION EN PRODUITS SANGUINS	50
3.5	MORBIDITE	51
3.6	PRATIQUE DES MEDECINS ANESTHESISTES-REANIMATEURS	52
4	DISCUSSION	57
4.1	INCIDENCE DE L'HEMORRAGIE POST-OPERATOIRE	57
4.2	FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A LA TRANSFUSION.....	57
4.3	IMPACT DE LA TEG SUR LE SAIGNEMENT	58
4.4	IMPACT DE LA TEG SUR LA TRANSFUSION	59
4.5	CONSEQUENCES DE LA TEG SUR LE PRONOSTIC.....	63
4.6	LIMITES A L'UTILISATION DE LA TEG	65
4.7	FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	67
4.8	PERSPECTIVES	68
5	CONCLUSION	69
	BIBLIOGRAPHIE	70
	ANNEXE 1.....	79
	ANNEXE 2.....	80
	ANNEXE 3.....	81
	ANNEXE 4.....	84
	ANNEXE 5.....	85
	ANNEXE 6.....	86
	ANNEXE 7.....	88

Table des illustrations

<u>Figure 1.</u> Schéma de la coagulation.....	17
<u>Figure 2.</u> Microscopie électronique des plaquettes au cours d'une CEC	19
<u>Figure 3.</u> Représentation des données de la thromboélastographie.....	29
<u>Figure 4.</u> Tracé TEG visualisé en temps réel	30
<u>Figure 5.</u> Diagramme de flux	43
<u>Table 1.</u> Données démographiques	45
<u>Table 2.</u> Caractéristiques intra-opératoires.....	46
<u>Figure 6.</u> Histogramme du saignement post-opératoire selon le groupe.....	48
<u>Table 3.</u> Caractéristiques du saignement.....	48
<u>Table 4.</u> Facteurs associés au saignement post-opératoire	49
<u>Table 6.</u> Actions consécutives au résultat de la TEG	50
<u>Table 7.</u> Quantité de produits sanguins utilisés ou agents hémostatiques.....	51
<u>Table 8.</u> Complications post-opératoires.....	52
<u>Figure 7.</u> Questionnaire sur les pratiques des MAR avant la TEG	53
<u>Figure 8.</u> Questionnaire sur l'utilisation de la TEG	55
<u>Figure 9.</u> Attitude du MAR lors d'une mise en situation pratique.....	56
<u>Annexe 1.</u> Classification du saignement selon UDPB	79
<u>Annexe 2.</u> Schéma du design en stepped-wedge.....	80
<u>Annexe 3.</u> Résumé du protocole IMOTEC	81
<u>Annexe 4.</u> Algorithme de prise en charge transfusionnelle utilisant la TEG	84
<u>Annexe 5.</u> Avis du Comité de Protection des Personnes	85
<u>Annexe 6.</u> Attestation de non-opposition à la poursuite de l'étude	86
<u>Annexe 7.</u> Questionnaires avant et après l'implantation de la TEG	88

Abréviations

AAP : anti-agrégant plaquettaire
ACT : activated clotting time
ADP : adénosine diphosphate
AIVOC : anesthésie intraveineuse à objectif de concentration
ASA : American Society of Anesthesiology
CEC : circulation extra-corporelle
CCP : concentré de complexes prothrombiniques
CGR : concentré de globules rouges
CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés
CP : concentré plaquettaire
CPP : Comité de Protection des Personnes
DC : débit cardiaque
ECLS : extracorporeal life support
ECMO : extracorporeal membrane oxygenation
FT : facteur tissulaire
g/dL : gramme par décilitre
GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Pér opératoire
Hb : hémoglobémie
HEGP : Hôpital Européen Georges Pompidou
HLA : human leukocyte antigen
IC : intervalle de confiance
IMC : indice de masse corporelle
IQ : écart interquartile
K : temps de formation du caillot
LY30 : index de lyse 30 minutes après le début de la coagulation
MA : amplitude maximale
MAR : médecin anesthésiste-réanimateur
NO : monoxyde d'azote
PaO₂ : pression artérielle partielle en oxygène
PFC : plasma frais congelé
PHRC : programme hospitalier de recherche clinique
PSL : produit sanguin labile
R : temps de coagulation jusqu'à l'initiation de la formation du caillot
RR : risque relatif
SaO₂ : saturation artérielle en oxygène
TaO₂ : transport artériel en oxygène
TCA : temps de céphaline activé
TEG : thromboélastographie
TP : taux de prothrombine
tPA : activateur tissulaire du plasminogène
TACO : transfusion-associated circulatory overload
TRACK : transfusion risk and clinical knowledge
TRALI : transfusion-related acute lung injury
UDPB : universal definition of perioperative bleeding
VO₂ : consommation en oxygène

AVERTISSEMENT

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

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

1 Introduction

1.1 Epidémiologie

La chirurgie cardiaque de l'adulte est dominée par la chirurgie de revascularisation coronaire et par la chirurgie valvulaire. En France, en 2014, 11500 pontages coronariens et 15500 chirurgies de valves ont été réalisés (1). Il s'agit d'une chirurgie à haut risque : la mortalité à 1 mois varie de 1,4% pour les pontages coronariens à 2,9% pour les chirurgies valvulaires. La morbidité en chirurgie cardiaque est dominée par les complications hémorragiques et cardiovasculaires. Ainsi, près de la moitié des patients opérés de chirurgie cardiaque sont transfusés (2). Le taux de réintervention pour hémostasie chirurgicale après pontage coronarien est évalué entre 2 et 3% (3,4). La chirurgie cardiaque utilise entre 5 à 10% des réserves de sang au Royaume-Uni et aux Etats-Unis (5).

De façon générale, en France en 2017, plus de 3 millions de produits sanguins labiles ont été transfusés (6), essentiellement des concentrés de globules rouges (CGR) (79,9%). Chaque patient recevait en moyenne 5,5 produits sanguins labiles (PSL), 35% des patients étaient transfusés en péri-opératoire.

1.2 Critères de transfusion

De nombreuses études ont suggéré un lien de causalité entre la transfusion et la morbi-mortalité post-opératoire. Ainsi des seuils transfusionnels d'hémoglobine de plus en plus restrictifs sont recommandés. En effet, il ne s'agit plus de rétablir un seuil d'hémoglobine mais plutôt d'améliorer le transport en oxygène, comme le suggèrent les recommandations de l'ASA (American Society of Anaesthesiology) (7).

Le transport en O₂ est fonction du contenu artériel en O₂ (CaO₂) et du débit cardiaque (DC) :

$$TaO_2 = DC \times CaO_2$$

$$TaO_2 = DC \times ((Hb \times SaO_2 \times 1,39) + (PaO_2 \times 0,0031))^{\dagger}$$

Si le taux d'hémoglobine est de 15 g/dL et la saturation en oxygène de 100%, le contenu artériel en O₂ est de 200 mL/L de sang. Pour un débit cardiaque de 5L/min, le transport en O₂ est donc de 1000 mL/min. La consommation normale au repos d'O₂ (VO₂) est de 250 mL/min (8). Elle correspond à la différence de contenu en oxygène entre le sang artériel (CaO₂) et le sang veineux mêlé (CvO₂) : VO₂ = DC x (CaO₂ - CvO₂). Le transport en O₂ est ainsi quatre fois plus important que la consommation effective d'O₂. Le transport peut cependant devenir inadéquat à partir d'un seuil d'hémoglobine critique, entre 3,3 et 4 g/dL (9–11). Chez des patients anesthésiés pour un pontage coronarien, Mathru et al. n'ont observé aucune souffrance myocardique lors d'hémodilution normovolémique jusqu'à une hématocrite à 15% (12).

Dans les conditions physiologiques, la baisse du taux d'hémoglobine et donc du contenu artériel en O₂ entraîne la mise en jeu de mécanismes compensatoires pour maintenir le transport en O₂ :

- augmentation du débit cardiaque par amélioration de la contractilité cardiaque et accélération du rythme cardiaque, diminution de la post-charge secondaire à la baisse de la viscosité sanguine liée à l'anémie
- amélioration de l'extraction tissulaire en O₂ avec redistribution du débit cardiaque vers des zones à haut métabolisme et meilleure distribution temporo-spatiale des globules rouges.

[†] Hb : concentration en hémoglobine, SaO₂ : saturation artérielle en oxygène, 1,39 : quantité d'O₂ liée à 1g d'hémoglobine. PaO₂ : pression partielle artérielle en O₂

Quel seuil transfusionnel alors adopter ? En 2016, une méta-analyse de la Cochrane (13) était en faveur d'une stratégie restrictive transfusionnelle avec un seuil d'hémoglobinémie entre 7 à 8 g/dL en chirurgie non cardiaque.

Cependant, les études en chirurgie cardiaque sont d'interprétation plus délicate. L'étude TITRe2 (14) incluant 2007 patients retrouvait une mortalité significativement supérieure dans le groupe restrictif avec un seuil transfusionnel à 7,5 g/dL comparé à un seuil de 9 g/dL. *A contrario*, l'étude de Carson *et al.* (15) chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu, retrouvait une augmentation de la mortalité dans le groupe libéral avec un seuil transfusionnel à 10 g/dL comparé à un seuil à 8 g/dL. La récente méta-analyse de Kheiri *et al.* (16) regroupant 9005 patients de chirurgie cardiaque de 9 essais contrôlés randomisés a mis en évidence une absence de différence significative sur la mortalité et les complications post-opératoires entre une stratégie transfusionnelle libérale et une stratégie restrictive.

Cependant, de nombreux arguments dans la littérature semblent indiquer que l'administration de produits sanguins en chirurgie cardiaque est associée à un risque accru de morbi-mortalité. Dans une revue portant sur 9215 patients, la transfusion massive de plus de 5 CGR en 24 heures était associée à une multiplication par 8 de la mortalité, indépendamment des autres facteurs de risque (17). La transfusion d'un ou deux CGR était associée à des complications plus fréquentes à type d'état de choc, défaillance rénale, durée de ventilation mécanique prolongée, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et l'infection du site opératoire (18,19).

1.3 Risques habituellement décrits de la transfusion

Les risques infectieux en rapport avec la transfusion sont devenus exceptionnels. Le risque de contamination par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et du virus des hépatites B et C est ainsi réduit à moins d'un cas pour 2 millions de

transfusions aux Etats-Unis. Des risques infectieux émergents sont cependant à surveiller : cas de transmission de la forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Royaume-Uni (20), cas de dons positifs au virus Zika aux Etats-Unis (21). En France, cinq cas d'infection au virus de l'hépatite E ont été déclarés en 2017 (6). Concernant les infections bactériennes, le risque reste rare, néanmoins deux cas de choc septique ont été déclarés en 2017 après transfusion de plaquettes chez des patients immunodéprimés d'onco-hématologie.

Les accidents immunologiques comme l'allo-immunisation anti-leucocytaire, les réactions allergiques, les réactions hémolytiques sont d'autant plus importants chez les polytransfusés (22). En 2017, 223 incompatibilités immunologiques d'imputabilité forte ont été déclarées, soit une incidence de 7,5 pour 100.000 PSL cédés. L'incidence est plus élevée à la suite d'une transfusion de plaquettes (51,4 pour 100.000 concentrés plaquettaires) que de globules rouges (3,8 pour 100.000 CGR). Plus de 75% des incompatibilités immunologiques sont liées au système HLA (antigène leucocytaire humain).

En 2017, 235 TACO (oedèmes pulmonaires de surcharge) d'imputabilité forte ont été déclarés, soit une incidence de 7,6 pour 100.000 PSL (6). Parmi les six décès en 2017 imputables à la transfusion, 4 sont dûs à un TACO. Dans 36% des cas, la survenue d'un TACO était en rapport avec un non respect des recommandations transfusionnelles : nombre de CGR transfusés (transfusion simultanée d'au moins 2 CGR), durée de la transfusion trop courte, débit trop rapide, l'absence de l'évaluation après la transfusion du premier CGR.

Vingt-six TRALI (transfusion related acute lung injury) ont été décrits en 2017 en France, soit une incidence de 0,85 pour 100.000 PSL. Le TRALI correspond à une réaction immunologique en rapport avec l'activation des polynucléaires neutrophiles du receveur en contact d'anticorps du donneur dirigés contre les antigènes HLA ou d'anticorps exclusivement anti-neutrophiles. Les polynucléaires activés libéreraient le contenu de leurs granules, créant une

agression de la membrane capillaire pulmonaire et donnant un tableau d'oedème pulmonaire lésionnel. Il s'agit d'une complication grave de la transfusion où elle est associée à un taux de mortalité de 20 à 58%.

1.4 Définition de l'hémorragie massive

L'hémorragie massive est classiquement définie par la perte d'une masse sanguine en 24 heures (23). De façon plus pratique, la transfusion massive est définie par la transfusion de plus de quatre culots érythrocytaires en une heure ou le remplacement de 50% du volume sanguin dans les trois heures. En chirurgie cardiaque, une définition universelle du saignement péri-opératoire a été proposée par un groupe d'experts (Universal Definition of Perioperative Bleeding, UDPB) en 2014 (24). L'hémorragie était classée en 4 groupes de sévérité croissante selon la quantité de sang extériorisé par les drains thoraciques dans les 12 heures (annexe 1). Un saignement était défini comme massif si le volume du drainage thoracique était supérieur à 2 litres en 12 heures. Cette définition s'appuie sur les travaux de Ranucci *et al.* : dans une analyse rétrospective de 16.154 patients (25), un saignement massif était associé de façon indépendante à une augmentation de la mortalité (OR = 3,45, IC95% [2,78-4,28]) et de la morbidité périopératoire. L'European Coronary Artery Bypass Graft (E-CABG) (26) quand à elle définit l'hémorragie massive par la transfusion de 10 CGR depuis la chirurgie jusqu'à la sortie d'hospitalisation. La classification a été comparée à celle de l'UDPB et validée par une étude en 2018 (27). Une étude observationnelle récente regroupant 29 centres français a suggéré de définir l'hémorragie active par une quantité de sang perdue supérieure à 1,5 mL/kg/h pendant 6 heures consécutives ou une ré-intervention chirurgicale pour saignement dans les 12 heures (28). L'incidence d'hémorragie active retrouvée était de 2,6%.

1.5 Troubles de l'hémostase associés en chirurgie cardiaque

1.5.1 Physiologie de l'hémostase (29,30)

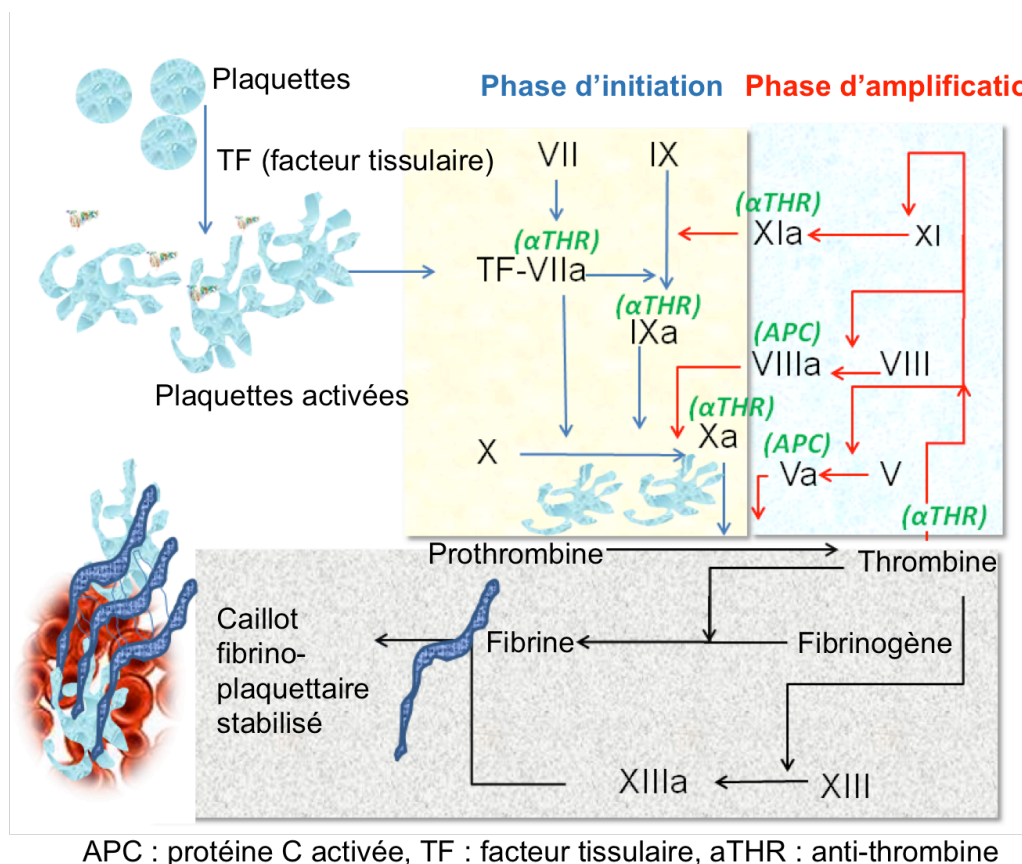
L'hémostase correspond à une réaction de défense de l'organisme face à un contact inapproprié entre les milieux intérieur et extérieur. Elle garantit l'arrêt des hémorragies via un processus de transformation du tissu sanguin liquide en état solide. L'objectif du déclenchement de l'hémostase est d'endiguer une perte de volume circulant et de former une niche favorable à la réparation des dommages tissulaires. Classiquement, l'hémostase est divisée en deux parties : une première phase d'hémostase primaire puis une seconde phase de coagulation.

Pendant la phase d'hémostase primaire, une brèche vasculaire entraîne une vasoconstriction locale et transitoire permettant de réduire la perte sanguine et d'accroître l'activation plaquettaire. L'expression de récepteurs membranaires permet leur adhésion au sous-endothélium via le facteur de Willebrand. Si la brèche est importante, la coagulation débute son activité au même moment. La thrombine est l'activateur le plus important des thrombocytes. De fait, la plaquette entre dans un processus de transformation morphologique et phénotypique important permettant l'expression de protéines adhésives à la surface de sa membrane. Les érythrocytes ont aussi une influence sur les thrombocytes. Premièrement, le globule rouge joue le rôle d'activateur plaquettaire en produisant de l'ADP (adénosine diphosphate), de la thromboxane A2 et en exposant des phospholipides pro-coagulants à la surface membranaire. Deuxièmement, d'un point de vue rhéologique, lorsque l'hématocrite est élevé, les globules rouges circulent au centre du flux vasculaire, repoussant les plaquettes en périphérie afin d'augmenter leur interaction avec l'endothélium lésé. La brèche vasculaire est alors un lieu de coalescence du fibrinogène, des

érythrocytes, des neutrophiles, des monocytes et d'autres plaquettes qui s'agrègent, constituant le clou plaquettaire de l'hémostase primaire. Cette phase reste néanmoins fragile.

La coagulation est déclenchée par l'expression de facteur tissulaire (FT) qui induit la formation d'un complexe FT/facteur VII activé capable d'activer les facteurs IX et X (figure 1). Le facteur X activé provoque la conversion de prothrombine en thrombine. Cette dernière active les plaquettes, permet la conversion du fibrinogène en fibrine et l'activation des facteurs V, VIII, et IX qui amplifie la génération de thrombine par une boucle de rétroaction positive. La fibrine consolide l'agrégat plaquettaire formant un bouchon hémostatique résistant et durable.

Figure 1. Schéma de la coagulation



Source : Graham Beards, Creative Commons

Enfin, la fibrinolyse joue un rôle important dans le nettoyage de la niche hémostatique qui est l'étape de résolution de l'hémostase et de réparation tissulaire. La libération d'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) par l'endothélium est déclenchée par la présence de fibrine et de thrombine dans les tissus. Le tPA transforme le plasminogène en plasmine, enzyme protéolytique qui dégrade les substrats du caillot, essentiellement la fibrine en fragments ou produits de dégradation. Ces fragments possèdent une activité anticoagulante en inhibant l'agrégation plaquettaire et l'action de la thrombine sur le fibrinogène (31). Ils sont épurés du plasma par le système des histiocytes fixes.

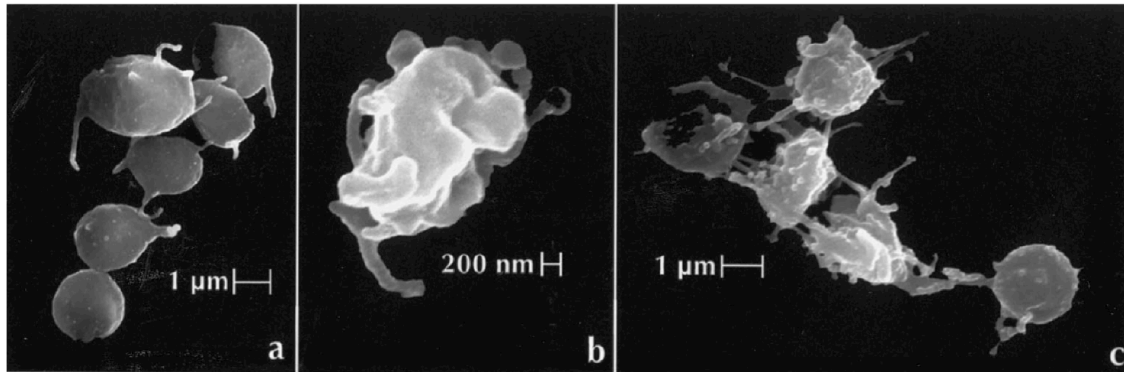
1.5.2 Coagulopathie pendant la CEC

Les dysrégulations de l'homéostasie hémostatique engendrées par la circulation extra-corporelle (CEC) sont démontrées dans différents travaux pré-cliniques et cliniques.

- Le contact du sang avec un circuit d'un matériau exogène entraîne une activation du système de contact, comprenant le facteur XII, kininogène de haut poids moléculaire, la prékallikréine et la kallikréine. Le facteur XII activé et la kallikréine initient la voie intrinsèque de la coagulation et activent le complément via la voie classique et la voie alterne, les neutrophiles et la production de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) par les cellules endothéliales. Un relargage massif de substances vasoactives (complément, prostaglandines, leucotriènes, NO, radicaux libres, etc.) est issu de cette activation, responsable d'une réponse inflammatoire systémique. Le FT et les débris cellulaires libérés par la lésion chirurgicale dans le champ opératoire entretiennent la cascade de la coagulation par la voie extrinsèque.
- La dysfonction plaquettaire à l'issue de la CEC est bien démontrée (32–34). Les traumatismes subis par les plaquettes pendant la CEC modifient

leur morphologie et leur structure (figure 2). Ainsi déformées, elles s'activent et s'agrègent entre elles, formant des microthrombi qui sont piégés dans les membranes et filtres (35).

Figure 2. Microscopie électronique des plaquettes au cours d'une CEC



(a) Plaquettes non activées (x 5000); (b) plaquettes activées avec ses protrusions bulbeux et ses pseudopodes (x 12 000); (c) agrégation plaquettaire (x 8500)

Source : Dewald O. et al. (36)

- L'hémodilution au cours de la CEC joue également un rôle important dans la diminution des taux de facteurs de la coagulation circulants et dans l'altération de la rhéologie du flux sanguin.
- La génération de fibrine par l'activation de la coagulation déclenche *ipso facto* le processus de fibrinolyse au cours de la CEC. Un état d'hyperfibrinolyse et de consommation de fibrinogène est souvent constaté en fin d'intervention (37,38). Des taux de fibrinogène bas ont été retrouvés comme des prédicteurs forts de saignement excessif en chirurgie cardiaque (39).
- L'utilisation d'héparine, pour inhiber le processus hémostatique lors du contact du sang avec les matériaux de synthèse de la CEC favorise la survenue de troubles hémostatiques post-opératoires. L'action anticoagulante de l'héparine s'exerce via l'anti-thrombine dont elle augmente d'environ 1000 fois la capacité à inactiver la thrombine et le

facteur Xa. Utilisée à forte concentration comme cela est le cas lors d'une CEC, elle peut interagir avec le facteur de Willebrand et favoriser la dysfonction plaquettaire. Elle peut s'accumuler dans les tissus et être relarguée secondairement (phénomène de ré-héparinisation), responsable d'hémorragie post-opératoire, même plusieurs heures après l'arrêt de l'administration d'héparine (40).

- Enfin, l'induction d'une hypothermie protectrice parfois profonde jusqu'à 18°C lors de certaines procédures avec arrêt circulatoire a une influence sur les cellules et les facteurs de la coagulation (41). D'autres facteurs métaboliques, tels que l'acidose et l'hypocalcémie ne sont pas à négliger lors de la correction des troubles hémostatiques.

1.6 Diagnostic des troubles de l'hémostase

Le diagnostic des troubles de l'hémostase est d'abord clinique avec la constatation par le chirurgien ou l'anesthésiste-réanimateur d'un débit important de sang frais liquide et rouge, non coagulé dans les drains. Le saignement post-opératoire peut également se manifester par une tamponnade, ou épanchement péricardique compressif, fait de caillots à l'intérieur du péricarde.

Les éléments figurés du sang participant à la coagulation peuvent être dosés par des tests biologiques.

- La numération plaquettaire est un test purement quantitatif. Un nombre suffisant de plaquettes est essentiel pour la formation du clou plaquettaire. Un seuil supérieur à $50.000/\text{mm}^3$ est classiquement admis afin d'assurer l'hémostase lors d'une hémorragie aiguë.
- Le temps de prothrombine (TP) est un temps de coagulation du plasma du patient citraté recalcifié en présence d'un excès de facteur tissulaire et phospholipides (thromboplastine). Il explore les facteurs de la voie extrinsèque et commune. Le TP exprime en pourcentage d'activité par

rapport à un pool de plasmas normaux. Le TP est normal quand sa valeur est comprise entre 70 et 100%

- Le temps de céphaline avec activateur (TCA) est le temps de coagulation du plasma du patient citraté incubé avec de la céphaline, après adjonction de calcium. Il explore les facteurs de la voie intrinsèque et commune. Le temps obtenu en secondes est comparé à celui d'un plasma témoin et le résultat est le rapport entre les 2 temps ou ratio de TCA. Un ratio TCA normal est inférieur à 1,2.
- La quantification du fibrinogène est une estimation par le temps de coagulation d'un plasma en présence d'un excès de thrombine (méthode de Clauss). Le taux de fibrinogène plasmatique supérieur à 2 g/L est fortement associé à une diminution du saignement post-opératoire (39).
- L'activité anti-Xa est le reflet du taux d'héparine circulant. Une activité anti-Xa inférieure à 0,15 U/mL indique l'absence d'héparine circulante.
- Le taux de D-Dimères circulant est un indicateur de la fibrinolyse, produit de la dégradation de la fibrine par la plasmine.

Cependant, les tests classiques d'hémostase comportent beaucoup de limites, notamment un délai d'obtention des résultats long (entre 40 et 90 minutes selon les centres), non compatible avec une prise en charge rapide d'une hémorragie massive et l'absence de prise en compte des conditions hémostatiques réelles du patient puisque les tests sont réalisés sur du plasma dépourvu de plaquettes et de globules rouges et à une température standardisée de 37°C. Il n'est également pas possible de détecter un état d'hyperfibrinolyse pouvant compromettre une hémostase normale.

1.7 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique consiste en l'administration de PSL et d'autres agents à visée hémostatique. Les PSL sont issus exclusivement de dons : culots érythrocytaires ou globules rouges (CGR), plasma frais congelé (PFC), concentré plaquettaire (CP). Les dernières recommandations (42) sur le choc hémorragique indiquent de débiter précocement la transfusion de PFC, idéalement en même temps que celles des CGR. Une méta-analyse retrouve une réduction de la mortalité chez le traumatisé grave lorsque le ratio PFC/CGR transfusés était supérieur à 1/2, sans bénéfice supplémentaire à l'utilisation d'un ratio 1/1 (43). Un remplacement précoce et agressif de produits sanguins est recommandé, en même temps qu'une prise en charge des facteurs participant aux troubles de la coagulation comme l'hypothermie, l'acidose, l'hypocalcémie.

- Les CGR permettent de substituer les hématies qui assurent le transport en oxygène pour les organes vitaux. Un apport trop important de CGR contribue aussi à l'aggravation des troubles de l'hémostase avec l'apparition d'une hypothermie (CGR conservés à +4°C), une hypocalcémie (CGR conservés avec un chélateur du calcium), une dilution des facteurs de coagulation et des plaquettes.
- Les PFC apportent l'ensemble des protéines plasmatiques en particulier les facteurs de coagulation et les fractions du complément, dépourvus des éléments cellulaires du sang. Sa décongélation pour utilisation consomme des minutes parfois vitales pendant un choc hémorragique (30 minutes pour un volume de 400 mL).
- Les CP apportent les plaquettes nécessaires au processus hémostatique. Ils ne se conservent que 5 jours maximum à partir du jour de prélèvement chez le donneur, ce qui explique sa faible disponibilité.

- La protamine, qui est l'antagoniste de l'héparine, est utilisée en fin de CEC pour réverser l'effet de l'héparine. L'absence d'anticoagulation résiduelle est vérifiée par un ACT (activated clotting time) (norme inférieure à 120 secondes).
- L'acide tranexamique est un agent antifibrinolytique qui va se lier à l'activateur tissulaire du plasminogène. Il est utilisé en préventif en chirurgie cardiaque.
- Le fibrinogène, sous forme de concentré de fibrinogène issu du don de plasma est un médicament dérivé du sang et sous contrôle uniquement pharmaceutique.
- Les concentrés de complexes prothrombiniques contiennent les facteurs II, VII, IX et X activés.
- Le facteur VII activé est un traitement de secours ultime (44).
- La reprise chirurgicale à visée hémostatique quand il ne s'agit pas d'un saignement lié à un trouble d'hémostase.

1.8 Stratégie d'épargne transfusionnelle

Devant un risque élevé de saignement chirurgical, des méthodes de prévention des pertes sanguines et de transfusion de produits sanguins homologues ont été proposées.

1.8.1 En pré-opératoire

1.8.1.1 Arrêt des anti-agrégants plaquettaires

L'administration d'aspirine en pré-opératoire de pontage coronarien n'est pas associée à une augmentation du risque de saignement post-opératoire dans une étude randomisée contrôlée de 2100 patients. Cependant, dans une méta-analyse

incluant 14 études randomisées contrôlées, il a été retrouvé une augmentation du saignement dans le groupe de patient poursuivant l'aspirine sans augmentation du risque de ré-intervention chirurgicale (45,46). En France, il est recommandé de poursuivre l'aspirine en prévention secondaire.

Les patients sous bithérapie anti-agrégante associant l'aspirine et un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ (clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel) ont des pertes sanguins et des besoins transfusionnels plus importants que les patients sous aspirine seule (47). Puisque les arguments scientifiques sont issus essentiellement de données *in vitro* (48,49) ou d'essais cliniques de petite taille (50), la transfusion plaquettaire prophylactique chez les patients traités par anti-agrégant plaquettaire (AAP) n'est envisageable qu'en cas de chirurgie d'urgence vitale chez les patients traités par aspirine, clopidogrel ou prasugrel. La transfusion plaquettaire est inefficace pour neutraliser l'effet du ticagrelor s'il a été pris dans les 24 dernières heures du fait du caractère réversible de son action inhibitrice plaquettaire (51). En dehors de la chirurgie urgente vitale, le Groupe d'Intérêt en Hémostase Pér opératoire (GIHP) recommande de retarder la chirurgie (52).

1.8.1.2 Arrêt des anticoagulants

Comme dans une chirurgie classique, les antivitamines K sont arrêtés 4 à 5 jours avant la chirurgie et relayés par l'héparine par voie parentérale si le risque thrombotique est élevé. Il en est de même avec les anticoagulants oraux directs qui doivent être arrêtés 2 à 5 jours avant (53).

1.8.1.3 Optimisation de l'anémie

L'administration d'érythropoïétine comme stimulant de la formation des globules rouges est associée à une diminution de la transfusion périopératoire chez les patients qu'ils soient anémiques (54) ou non (55). La prise de fer seul pour traiter une anémie pré-opératoire n'est pas associée à une diminution de transfusion (56). Dans une étude incluant 60 patients, la transfusion pré-opératoire d'un

patient anémié était associée à une diminution de la transfusion de CGR post-opératoire, sans modifier le pronostic des patients, en particulier l'insuffisance rénale aiguë (57).

1.8.2 En per-opératoire

1.8.2.1 Récupération cellulaire

La récupération et la transfusion de sang autologue per-opératoire réduit le risque de transfusion de CGR (58).

1.8.2.2 Antifibrinolytiques

Les trois antifibrinolytiques existants sont l'acide tranexamique qui est le plus largement utilisé, l'aprotinine qui est revenu récemment sur le marché et l'acide epsilon aminocaproïque, qui n'est pas disponible en France.

Chez les patients opérés d'un pontage coronarien, l'étude ATACAS incluant 4631 patients a retrouvé une diminution du risque hémorragique chez les patients recevant de l'acide tranexamique en préventif par rapport au placebo (59,60). L'effet indésirable reporté le plus significatif était les convulsions (0,7%).

L'aprotinine est un inhibiteur de protéase et un potentiel antiplasmine. Il inhibe le système contact kinine-kallikréine. Son effet est multifactoriel sur la coagulation, la fibrinolyse et la fonction plaquettaire. Elle permet de diviser par deux les pertes sanguines et les besoins transfusionnels (61). Son autorisation de mise sur le marché en France a été temporairement retirée en 2008 après la publication d'une étude rétrospective montrant une augmentation non significative de la mortalité liée à son utilisation (62). De multiples argumentaires ont par la suite démontré des problèmes méthodologiques liés à l'étude et une analyse du rapport bénéfices risques a contribué à sa réhabilitation dix ans plus tard pour des indications plus précises (63).

1.8.2.3 Desmopressine

La desmopressine est un agent hémostatique utilisé classiquement pour prévenir et traiter les saignements chez les patients hémophiles ou ayant la maladie de Willebrand. Elle stimule le relargage de facteur de Willebrand et de facteur VIII par les cellules endothéliales. Ses effets hémostatiques ont longtemps été recherchés en chirurgie cardiaque mais la revue Cochrane (64) regroupant 22 études et 1679 patients n'a pas retrouvé de diminution du saignement chez les patients recevant de la desmopressine.

1.8.2.4 Monitoring de l'héparinémie

La sensibilité à l'héparine peut-être très différente d'un patient à l'autre. Les patients résistants à l'héparine, peuvent avoir des besoins en héparine majorés, dus à un déficit en anti-thrombine. De plus, la réponse thérapeutique individuelle est non linéaire, particulièrement si l'on tient compte de l'hypothermie et de l'hémodilution. Le monitoring peropératoire de l'héparinisation avec la mesure du temps de coagulation activé (ACT) est donc nécessaire. Il s'agit d'une technologie de biologie délocalisée où une goutte de sang du patient est mise en présence de réactifs et le temps nécessaire à la formation d'un caillot est mesuré.

1.8.2.5 Optimisation de la CEC

Les progrès de la CEC ont consisté à réduire l'activation de la coagulation en passant par les circuits fermés (65), les matériaux biocompatibles (coatés par l'héparine (66), poly-2-methoxyethylacrylate (67), phosphorylcholine (68)).

La CEC est devenue de plus en plus mini-invasive, permettant de réduire au maximum la surface des tuyaux et le volume de priming, ce qui diminuerait les troubles de l'hémostase induits (69,70).

L'ultrafiltration en fin de CEC permet de diminuer l'hémodilution induite et réduit les besoins transfusionnels (71).

1.8.2.6 Techniques chirurgicales

De nouvelles techniques chirurgicales comme la chirurgie à coeur battant (72), la chirurgie mini-invasive (73,74) sont associées à une diminution du saignement. Les agents hémostatiques topiques par colle de fibrine ou imprégnation locale en antifibrinolytiques ont été étudiés en chirurgie cardiaque et semblent être associé à une réduction du saignement post-opératoire (75).

1.8.2.7 Techniques anesthésiques

Le réchauffement du patient pour garantir la normothermie en sortie de CEC, la recharge calcique lors d'une hypocalcémie, la lutte contre l'acidose sont cruciaux.

L'optimisation du débit cardiaque par le remplissage vasculaire et les cathécholamines est un élément important de la réanimation péri-opératoire. Cependant aucune étude sur les stratégies d'optimisation hémodynamique "*goal-directed therapy*" (76) n'a démontré de bénéfice sur la transfusion.

1.9 Thromboélastographie

1.9.1 Historique

La thromboélastographie (TEG), décrite à la fin des années 1940 par le Docteur Hellmut Hartert (77), est une technique d'exploration de la dynamique globale viscoélastique du processus hémostatique sur le sang total. Elle a d'abord longtemps été l'un des tests essentiels du laboratoire d'hémostase (78). Mais les difficultés de standardisation et la rigueur des conditions de réalisation ont conduit à délaisser son usage au profit de tests de coagulation classiques. Mais

depuis la fin des années 1990, la TEG connaît un nouvel essor avec le développement d'automates couplant cette technique avec des systèmes informatiques de traitement des données. Ainsi, les premiers résultats sont obtenus en quelques minutes, plus rapidement qu'avec les tests standards de coagulation. Les derniers appareils commercialisés sont dépourvus d'étape de pipetage qui rend fastidieux l'utilisation d'une biologie délocalisée par du personnel non formé en biologie.

1.9.2 Principes

Un échantillon de sang total est déposé dans une cupule, sur une plaque contenant différents réactifs. Une tige, reliée à un transducteur électronique, est plongée dans la cupule. La tige est animée d'un mouvement de rotation de gauche à droite. Le caillot en cours de formation va interférer avec les mouvements de rotation. L'amplitude des mouvements de rotation, proportionnels à la fermeté du caillot, est alors retransmise au cours du temps à un système informatique d'analyse des données.

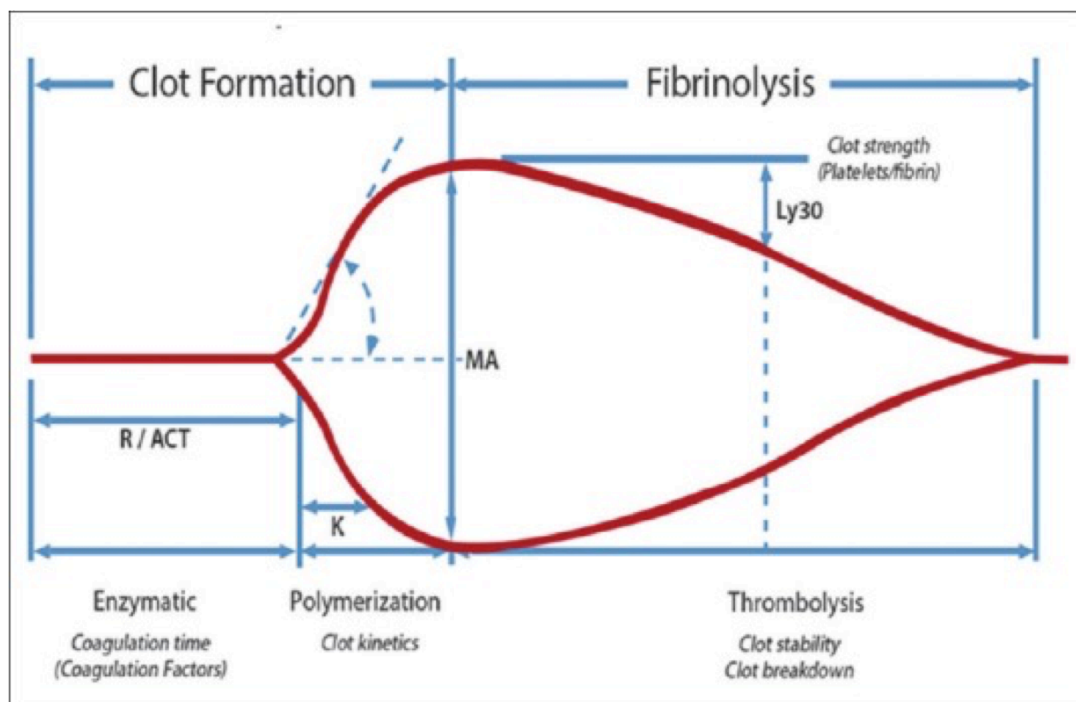
Le tracé obtenu par TEG (figure 3) est divisé en 3 phases correspondant à la formation, stabilisation puis dégradation du caillot :

- La première phase représente le temps nécessaire pour générer les premières traces de thrombine. Aucune résistance n'entrave les mouvements de rotation, le tracé est donc plat.
- La seconde phase explore la cinétique de formation du caillot, qui commence à limiter les mouvements de rotation, générant un tracé en forme de diapason. La cinétique de renforcement du caillot, ainsi que la solidité du caillot sont évaluées par les paramètres relevés lors de cette phase : le temps R de coagulation jusqu'à l'initiation de la formation du caillot, le temps K de formation du caillot, l'angle représentant la vitesse

de formation du caillot et MA, l'amplitude maximale en mm représentant la taille et la fermeté du caillot.

- La dernière phase évalue la fibrinolyse, c'est-à-dire la stabilité et la durée de vie du caillot : LY30, l'index de lyse 30 minutes après le début de la coagulation.

Figure 3. Représentation des données de la thromboélastographie



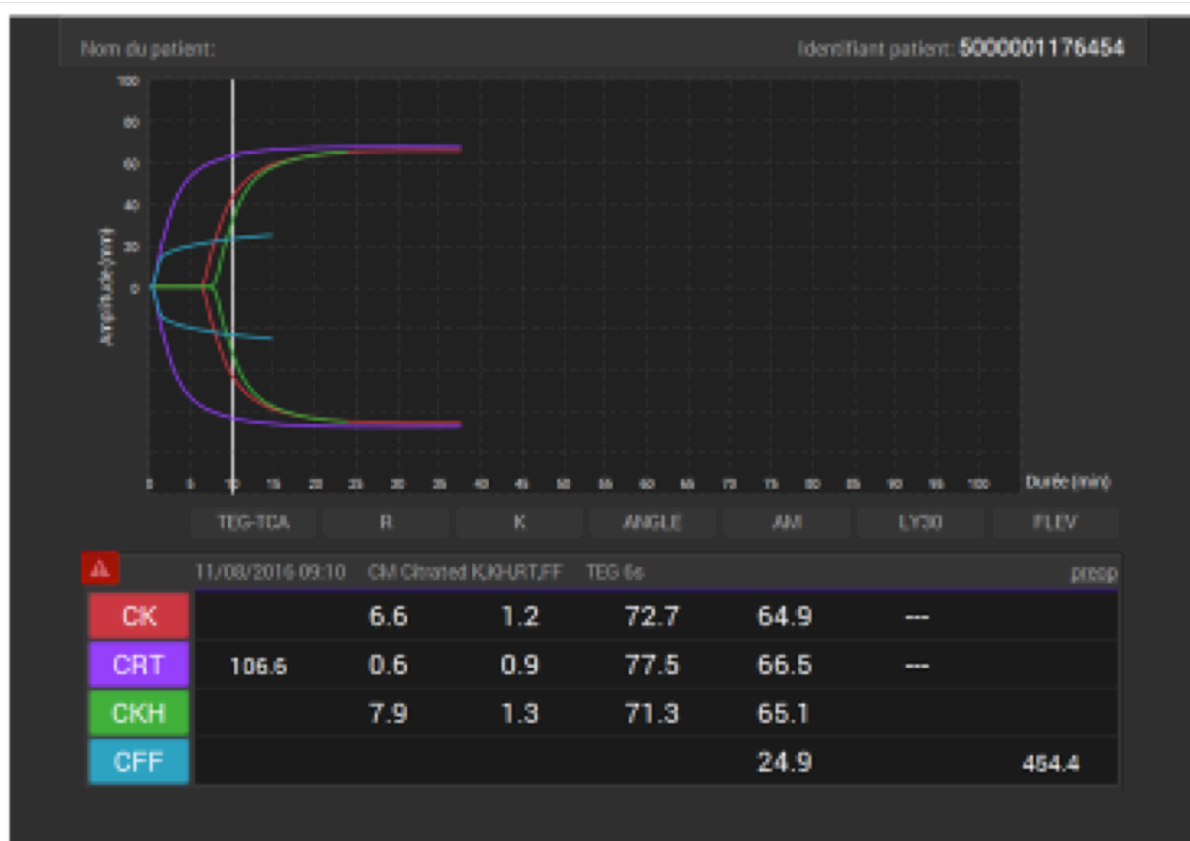
Source : Haemonetics™

Différents réactifs permettent d'affiner le diagnostic de la coagulopathie (figure 4) :

- le TEG kaolin ou CK est un test activé par la voie intrinsèque. Ce tracé généré par la thrombine identifie les caractéristiques hémostatiques sous-jacentes et le risque d'hémorragie ou de thrombose.
- le TEG kaolin à l'héparinase ou CKH élimine l'effet de l'héparine dans l'échantillon. Si le test est anormal en CK mais normal en CKH, cela identifie la présence d'héparine ou d'héparinoïdes systémiques.

- le RapidTEG ou CRT est un test activé par les voies intrinsèque et extrinsèque qui permet d'accélérer l'évaluation des propriétés hémostatiques du patient d'obtenir rapidement les valeurs de MA et de LY30.
- le TEG fibrinogène fonctionnel ou CFF est un test activé par la voie extrinsèque qui utilise un puissant inhibiteur de plaquettes GPIIb/IIIa pour limiter la fonction plaquettaire afin d'isoler la contribution de la fibrine à la résistance du caillot. Utilisé en conjonction avec le CRT, il permet d'évaluer la contribution relative des plaquettes et de la fibrine à la résistance globale du caillot.

Figure 4. Tracé TEG visualisé en temps réel



Source : Haemonetics™

1.9.3 Utilisation de la TEG en chirurgie cardiaque

Les études portant sur l'utilisation de la TEG dans la prise en charge de l'hémorragie post-opératoire en chirurgie cardiaque sont prometteuses. En 1999, dans une étude randomisée contrôlée de 105 patients, Shore-Lesserson *et al* ont retrouvé une diminution de la transfusion de PFC et de CP chez les patients monitorés par la TEG (79). Dans la revue Cochrane publiée en 2016 regroupant 15 essais (1493 patients), majoritairement de chirurgie cardiaque, l'utilisation d'une technique viscoélastique (TEG[®] ou ROTEM[®]) était associée à une diminution de la mortalité mais avec un faible niveau de preuve et à une diminution significative de la transfusion de CGR, de PFC et de CP (80). Il n'y avait cependant pas de différence sur les ré-interventions chirurgicales ni sur la survenue d'évènements de saignements massifs. Dans l'étude multicentrique randomisée contrôlée de Karkouti *et al.* (81) portant sur 7402 patients opérés de chirurgie cardiaque, l'utilisation de la TEG était associée à une diminution de l'incidence des hémorragies sévères et à une réduction de la transfusion de CGR et de CP. Il n'a pas été retrouvé de diminution de la transfusion de PFC et de concentrés de facteurs.

La méta-analyse de Serraino incluant 15 essais, 8737 patients, a retrouvé une diminution de l'incidence des insuffisances rénales aiguës, de la durée de la ventilation mécanique, du séjour en réanimation et à l'hôpital chez les patients bénéficiant d'un monitoring par la TEG (82).

Ainsi, le monitoring par la TEG du saignement en post-opératoire de chirurgie cardiaque semble diminuer le risque de transfusion. L'installation de la TEG dans un service est souvent associée à une modification des pratiques transfusionnelles avec la mise en place d'un algorithme transfusionnel non basé sur l'expérience clinique.

1.10 Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'évolution des pratiques transfusionnelles et ses conséquences après la mise en place de la TEG chez les anesthésistes-réanimateurs de l'HEGP prenant en charge les patients opérés de chirurgie cardiaque sous CEC en per et post-opératoire.

2 Matériel et méthodes

Notre étude a été réalisée en parallèle de l'étude IMOTEC, PHRC national de 16 centres participants menée de janvier 2017 à novembre 2019 (NCT02972684). L'étude IMOTEC avait pour objectif l'évaluation de l'intérêt médico-économique de la thromboélastographie en chirurgie cardiaque. Le critère de jugement principal était le ratio coût/efficacité incrémental à 1 an. L'utilité de la TEG était jugée par l'amélioration du score qualité de vie ED-Q5 à 1 an. Il s'agissait d'une étude prospective interventionnelle en simple aveugle dont l'ordre de déploiement de la TEG dans les différents centres était randomisé en grappe (annexe 2).

2.1 Patients

2.1.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des patients de notre étude étaient ceux de l'étude IMOTEC (annexe 3). Les patients majeurs opérés d'une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC) programmée ou en urgence présentant une hémorragie étaient inclus. L'hémorragie per-opératoire était définie par un volume de saignement de plus de 50 mL en 10 minutes ou au moins 2 mL/kg/h, au moins 10 minutes après antagonisation de l'héparine par la protamine selon le protocole habituel du service. Un retard de fermeture du sternum ou un saignement jugé cliniquement anormal selon le chirurgien ou l'anesthésiste étaient également considérés comme un critère d'inclusion. Après l'admission en réanimation, l'hémorragie post-opératoire était définie par un volume de saignement de plus de 50 mL en 10 minutes ou au moins 2 mL/kg/h ou la

nécessité d'une reprise chirurgicale pour complément d'hémostase ou évacuation d'un épanchement péricardique.

Dès que son état de santé le permettait, l'investigateur confirmait au patient son inclusion dans l'étude et sa non-opposition était recueillie. Un cahier était remis au patient avec le calendrier de suivi et les informations qui lui étaient demandées lors du suivi téléphonique.

2.1.2 Critères de non-inclusion

Les critères de non inclusion étaient ceux de l'étude IMOTEC. Les patients n'étaient pas inclus dans l'étude s'ils avaient un antécédent de maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise (ex: hémophilie A ou B ou maladie de Willebrand). Les patients opérés d'une transplantation cardiaque, d'un cœur artificiel uni ou biventriculaire n'étaient pas inclus. Les patients ayant en préopératoire une ECLS/ECMO (extracorporeal life support/extracorporeal membrane oxygenation) ou nécessitant la pose d'une ECLS/ECMO en peropératoire n'étaient pas inclus. Un patient déjà inclus dans l'étude ne pouvait pas être ré-inclus s'il présentait au cours de son séjour une hémorragie. Un refus de la transfusion sanguine, une grossesse, une mesure de protection juridique étaient également des critères de non-inclusion.

2.1.3 Critères d'exclusion :

Les patients étaient exclus de l'étude s'ils présentaient des critères de non-inclusion énumérés ci-dessus ou s'ils retiraient leur consentement de l'étude.

2.2 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le saignement cumulé total dans les drains thoraciques à 12, 24 et 72 heures post-opératoires au plus tard.

Les critères de jugement secondaires étaient les transfusions en produits sanguins labiles, l'administration d'agents hémostatiques, les facteurs associés au saignement, le nombre de réintervention, la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation, les complications infectieuses et respiratoires, la nécessité d'une suppléance rénale, la mortalité précoce.

2.3 Protocole d'anesthésie et de réanimation

2.3.1 Protocole d'anesthésie

La gestion pré-opératoire des anti-agrégants et anticoagulants se faisait selon les recommandations en vigueur au moment de l'étude. L'aspirine n'était pas arrêtée. Le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor étaient arrêtés respectivement 5, 7 et 5 jours avant l'intervention et relayés si possible avec l'aspirine. Les antivitamines K étaient arrêtés 5 jours avant la chirurgie et relayés par l'héparine si le risque thrombotique était élevé. Les anticoagulants oraux directs étaient arrêtés 3 à 5 jours avant en fonction de la molécule et, pour le dabigatran, de la fonction rénale, d'après la recommandation formalisée d'experts du GIHP (83).

L'anesthésie générale était réalisée à la discrétion de l'anesthésiste réanimateur en charge du patient. De façon générale, l'induction et l'entretien de l'anesthésie étaient effectués en intraveineux avec du propofol et du sufentanil au moyen d'un système d'AIVOC (anesthésie à objectif de concentration). Le curare utilisé lors de toutes les procédures était l'atracurium. La dose initiale d'héparine de 9 000 UI par m² de surface corporelle était injectée par l'anesthésiste avant le début de la CEC. Un contrôle de l'ACT supérieur à 400 secondes autorisait le début de la CEC. Des réinjections d'héparine au cours de la CEC étaient réalisées par le perfusionniste via un monitoring de l'ACT. Une injection d'acide tranexamique était réalisée en fonction du poids et de la fonction rénale avant et après la CEC. En sortie de CEC, une dose de protamine était injectée selon un

rapport 1:1 de la dose totale d'héparine administrée et l'antagonisation complète était vérifiée en réalisant un ACT au décours. Les pertes sanguines per opératoires étaient recueillies et traitées par un dispositif CellSaver® Elite® (Haemonetics™, France) et retransfusées durant la procédure lorsque cela était possible. Un bilan biologique comprenant gaz du sang, hémostase (TP, TCA, antiXa, fibrinogène) et NFS-plaquettes était réalisé 10 minutes après l'injection de protamine. Un appel téléphonique du laboratoire était habituellement reçu dès obtention des résultats (gaz du sang : 20-30 minutes, hémostase/NFS-plaquettes : 60 minutes). L'administration d'agents vasotropes, inotropes et le remplissage vasculaire étaient réalisés à la discrétion de l'équipe anesthésique en se basant sur des critères cliniques, échographiques et biologiques. La transfusion était à la discrétion du médecin anesthésiste réanimateur à la première phase de l'étude puis selon le protocole de l'étude IMOTEC dans la deuxième phase de l'étude. A la sortie du bloc opératoire, tous les patients étaient transférés en réanimation.

2.3.2 Protocole de réanimation

En réanimation, la sédation par propofol se poursuivait jusqu'à l'obtention des résultats du gaz du sang effectué à l'entrée dans le service. Les drains étaient traités toutes les 30 minutes la première heure, le saignement par les drains était noté toutes les 30 minutes la première heure puis toutes les heures jusqu'à tarissement. Les réanimateurs étaient prévenus par l'équipe infirmier si un saignement de plus de 50 mL en 10 minutes ou de plus de 2 mL/kg/h était constaté. La transfusion était à la discrétion du réanimateur à la première phase de l'étude puis selon le protocole IMOTEC dans la deuxième phase de l'étude. Le patient était extubé si il n'y avait pas de saignement majeur extériorisé et selon les critères habituels de réanimation. La sortie de réanimation était effectuée dans le service de chirurgie cardio-vasculaire lorsque l'état du patient était jugée compatible avec une hospitalisation conventionnelle.

2.4 Introduction de la TEG dans le service

2.4.1 Composition du service d'anesthésie-réanimation

Le service d'anesthésie réanimation de l'HEGP est composé de 68 médecins anesthésistes réanimateurs. Deux blocs opératoires sont dédiés à la chirurgie cardiaque avec 8 anesthésistes réanimateurs. Le service de chirurgie cardio-vasculaire est composé de 8 réanimateurs pour 25 lits. La formation au TEG a été menée par un représentant de la compagnie Haemonetics™ à l'occasion de 2 sessions pour les anesthésistes réanimateurs du bloc opératoire et de la réanimation de chirurgie cardio vasculaire. En 2018, le service de réanimation de chirurgie cardio-vasculaire a fusionné avec le service de réanimation polyvalente. Neuf réanimateurs sont venus compléter l'équipe mais n'ont pas eu la formation TEG.

2.4.2 Implantation de la TEG

La TEG a été introduite le 1er septembre 2017. L'appareil permettant de faire les mesures était le TEG® 6s (Haemonetics™, Braintree, Massachusetts, Etats-Unis). Il était situé au laboratoire d'hémostase. Le sang du patient était recueilli dans un tube citraté et envoyé au laboratoire via un pneumatique situé au bloc opératoire ou en réanimation. Les résultats de la formation du caillot s'affichaient en temps réel 5-10 minutes après l'envoi sur un site Internet connecté à l'appareil, accessible via un ordinateur au bloc opératoire ou en réanimation. Les données du TEG analysées étaient le CK-R (temps avant le début de la formation du caillot par la voie intrinsèque), CKH-R (temps R par la voie intrinsèque avec héparinase), CRT-MA (amplitude maximale du caillot évaluée par un activation rapide de la coagulation), CFF-MA (amplitude maximale du caillot en isolant la contribution du fibrinogène) et CRT-LY30 (pourcentage de lyse du caillot après 30 minutes).

2.4.3 Algorithme de la transfusion

La stratégie transfusionnelle des patients inclus dans le groupe TEG était codifiée dans un algorithme de prise en charge suivant les résultats de la thromboélastographie (annexe 4).

2.5 Données recueillies :

Les données pré-opératoires comprenaient l'examen clinique recueillant l'âge, le sexe, le poids, la taille, les antécédents significatifs (insuffisance rénale, anémie, diathèse hémorragique...), et les traitements antithrombotiques. L'indice de

masse corporelle (IMC) était calculé grâce à la formule $\frac{Poids}{Taille^2}$. La surface

corporelle était estimée par la formule $\sqrt{\frac{Taille \times Poids}{3600}}$. Le score ASA restait à l'appréciation de l'anesthésiste et l'EuroSCORE II était calculé sur le site <http://www.euroscore.org/calc.html>. Un patient était dit *reduced* s'il avait un antécédent de chirurgie cardiaque par sternotomie, *tridux* s'il avait eu deux opérations, etc. Les paramètres biologiques pré-opératoires (hémoglobine, numération plaquettaire, TP, fibrinogène, créatininémie et clairance de créatinine par la méthode de Cockcroft) étaient collectés. L'insuffisance rénale chronique était définie par une clairance < 60mL/min selon la formule de Cockcroft. Les hémopathies chroniques étaient définies par une anémie ou une thrombopénie chronique, une leucémie lymphoïde ou myéloïde, un lymphome ou myélome, une greffe de cellules hématopoïétiques. Les hépatopathies chroniques étaient définies par la présence d'une cirrhose ou insuffisance hépatocellulaire, une transplantation hépatique ou une hépatite chronique.

Les données per-opératoires et post-opératoires nécessaires à l'étude étaient collectées jusqu'à la sortie du patient ou son transfert dans un autre hôpital via le

logiciel DxCare v.7.7.2 et ICCA (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (Philips France) v.H.01.01 et H.02.01 :

- le type de chirurgie : programmée ou en urgence (définie par un délai entre l'indication opératoire et l'opération inférieur à 24 heures), intervention valvulaire, coronarienne, aortique ou autre, arrêt circulatoire, hypothermie (définie par un nadir de température per-opératoire inférieure à 35°C)
- En per-opératoire :
 - la durée des procédures : anesthésie, CEC, clampage aortique
 - l'utilisation ou non d'un dispositif de retransfusion du sang épanché, le volume traité et le volume retransfusé
 - la quantité d'héparine administrée, quantité de protamine administrée
- la quantité de saignement extériorisé dans les drains à 12, 24, 48, 72h à partir de la fin de CEC
- la quantité de CGR ou de PFC ou de plaquettes transfusés
- le traitement hémostatique (concentrés de complexes prothrombiniques, fibrinogène, desmopressine, aprotinine, acide tranexamique, facteur VIIa recombinant)
- le bilan post-opératoire comprenant hémoglobine, numération plaquettaire, TP, fibrinogène, activité anti-Xa. Les bilans d'hémostase étaient réitérés autant que nécessaires tant que l'hémorragie n'était pas résolue.
- les ré-interventions chirurgicales pour le même site opératoire
- la classification du saignement selon la Universal Definition of Perioperative Bleeding (UDPB) (24) détaillée dans l'annexe 1

- les infections post-opératoires définies par un foyer septique nécessitant un traitement antibiotique et/ou chirurgical
- la durée de ventilation artificielle définie par le temps entre la sortie du bloc opératoire et l'extubation
- le recours à l'épuration extra-rénale
- les complications respiratoires définies par la survenue d'un évènement respiratoire comprenant : une pneumopathie, un oedème pulmonaire lésionnel ou cardiogénique, un épanchement pleural
- les complications thrombo-emboliques définies par une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire ou un évènement artériel (infarctus)
- la mortalité précoce définie par le décès du patient avant sa sortie de l'HEGP.
- la durée de séjour en réanimation
- la durée d'hospitalisation à l'HEGP

2.6 Evaluation des anesthésistes-réanimateurs

L'évolution des pratiques était évaluée par deux questionnaires envoyés aux médecins anesthésistes-réanimateurs (MAR) de l'HEGP exerçant en chirurgie cardiovasculaire : un avant le début de la phase TEG et un autre un an après l'implantation de la TEG. Les questions sont détaillées dans l'annexe 7.

Les MAR confrontés à la TEG étaient les anesthésistes du bloc de chirurgie cardiaque et les réanimateurs de la réanimation cardiovasculaire.

2.7 Analyse statistique

Les données des patients étaient recueillies sur Microsoft Excel pour Mac (2011, version 14.2.2) et les analyses statistiques étaient réalisées sur RStudio (version 1.1.456). Les variables quantitatives continues étaient exprimées en moyenne avec leur écart-type ou en médiane avec leur écart interquartile (25ème et 75ème percentile). Un test de Shapiro-Wilks a été utilisé pour démontrer la normalité des paramètres et un test de Fisher pour démontrer l'égalité des variances. Lorsque les conditions d'application des tests paramétriques n'étaient pas satisfaites, des tests non-paramétriques étaient réalisés. Les moyennes entre les groupes pour lesquelles la normalité a été admise étaient comparées par un test de Student. Sinon un test non-paramétrique de Mann-Whitney était utilisé. Les variables qualitatives décrites en effectif et pourcentage étaient comparées par un test de Chi-2 sans correction de continuité si les effectifs étaient suffisants, sinon un test exact de Fisher était utilisé. Un modèle de régression linéaire multiple était utilisé pour analyser l'association entre la quantité de saignement et ses variables explicatives (âge, surface corporelle, EuroSCORE, redux, traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire, thromboélastométrie, durée de CEC, hypothermie). Les valeurs de p inférieur ou égal à 0,05 étaient considérées comme significatives.

2.8 Données informatisées, information et comité d'éthique

Les données recueillies au cours de l'étude étaient conservées dans un fichier informatique respectant la loi "informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Cette recherche a fait l'objet d'une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Cette étude est réalisée conformément à la Loi 2004-806 relative à la politique de santé publique et

articles L.1121-1 à 1126-7 du Code de la Santé Publique relatifs aux recherches biomédicales.

Le projet d'étude a été soumis à l'autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ouest IV de Nantes qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour la protection et le respect des droits des patients sont respectés. Ce comité a émis un avis favorable le 05/04/2016, n° d'enregistrement 2016-A00455-46 (annexe 5).

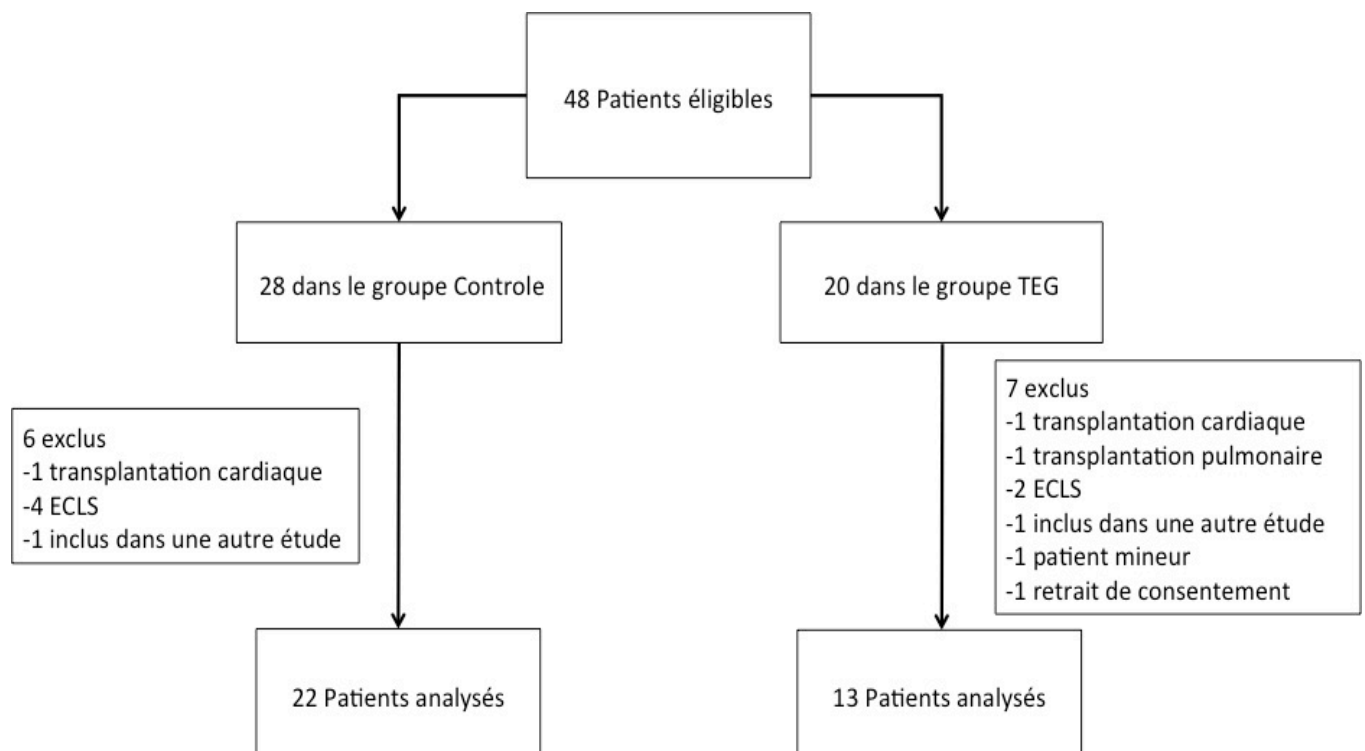
Le patient était informé de façon claire et juste du protocole dès que son état de santé le permettait. En cas d'urgence, l'accord de la personne de confiance ou d'un membre de la famille était recueilli. Le patient était informé de la possibilité de se retirer à tout moment de la recherche (annexe 6).

3 Résultats

3.1 Caractéristiques des patients

Du 12 janvier 2017 au 11 avril 2018, 48 patients avaient présenté une hémorragie post CEC. Vingt-huit patients pendant la première période sans TEG (groupe contrôle, du 12/01/2017 au 31/08/17) et 20 patients dans la période avec TEG (du 1/09/17 au 11/04/18) étaient éligibles. Finalement, 22 patients dans le groupe contrôle et 13 patients dans le groupe TEG ont été inclus (figure 5).

Figure 5. Diagramme de flux



Les patients étaient plus jeunes dans le groupe TEG (âge médian = 57 ans, IQ 25-75 [40-71] vs 71 ans, IQ 25-75 [45-74], à prédominance masculine (61% vs 59%) (table 1).

Les patients du groupe TEG avaient un score ASA et un EuroSCORE plus élevés (respectivement 30,8% de classe ASA IV vs 13,6% ; médiane 10,2%, IQ 25-75 [5,4-19,7] vs 2,47%, IQ 25-75 [1,35-7,63]). Le taux d'insuffisance rénale chronique était similaire dans les 2 groupes (31,8% vs 30,8%). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en terme d'anémie, de thrombopénie ni de trouble de l'hémostase pré-opératoire. Cependant, les patients du groupe contrôle avaient plus souvent un traitement anticoagulant ou anti agrégant pré-opératoire (54,5 et 50% vs 23 et 23%). Un patient présentait une cirrhose dans le groupe contrôle. Six patients avaient une hémopathie chronique dans le groupe contrôle (deux thrombopénies, un allogreffé de moëlle, deux polyglobulies, un myélome) comparé à deux dans le groupe interventionnel (une thrombopénie et un déficit en facteur VII). Les groupes étaient comparables en terme d'antécédent de sternotomie. On observait cependant plus de tridux et plus dans le groupe contrôle.

Il y avait plus de chirurgie programmée dans le groupe contrôle (86,3% vs 46,2%) (table 2). La durée de la CEC était en moyenne 77 minutes plus longue dans le groupe TEG avec une durée de clampage aortique de 34 minutes plus longue. Il y avait plus d'hypothermie dans le groupe TEG (53,8% vs 27,3%).

Table 1. Données démographiques

Caractéristiques	Contrôle (n=22)	TEG (n=13)
Age, années	71 [45-74]	57 [40-71]
Sexe Masculin	13 (59)	8 (61)
Indice de masse corporelle, kg/m ²	24,3 [21,8-26,5]	23,1 [21,8-25]
Surface corporelle, m ²	1,8 [1,68-2,03]	1,88 [1,68-1,94]
EuroSCORE	2,47 [1,35-7,63]	10,2 [5,4-19,7]
Créatininémie, µmol/L	85,5 [67,2-106]	90 [76-94]
Hémoglobininémie, g/dL	12,3 [10,3-14,5]	12,8 [9,8-13,8]
Plaquettes, 10 ⁹ /L	231 [168-305]	226 [179-254]
Temps de prothrombine, %	77,5 [77,5-88,5]	72 [63-76]
Classe ASA		
- II	1 (4,5)	3 (23)
- III	18 (82)	4 (31)
- IV	3 (13,6)	4 (31)
- V	0 (0)	2 (15)
Antécédent de sternotomie		
- Redux	1 (4,5)	4 (31)
- Tridux ou plus	6 (27)	1 (7,7)
Antécédents médicaux		
- Diabète	3 (13,6)	0 (0)
- IRC (Clairance < 60 mL/min)	7 (32)	4 (31)
- Hépatopathie	1 (4,5)	0 (0)
- Hémopathie	6 (27)	2 (15)
Traitement associé		
- ATC	12 (54,5)	3 (23)
- Mono AAP	10 (45,5)	3 (23)
- Double AAP	1 (4,5)	0 (0)
- Ni ATC ni AAP	4 (18)	7 (54)

Médiane [25^e-75^e percentile] ou n (%)

AAP : anti-agrégant plaquettaire. ASA : American society of Anesthesiology. ATC : anticoagulant. IRC : Insuffisance rénale chronique.

Table 2. Caractéristiques intra-opératoires

Caractéristiques de la chirurgie	Contrôle (n=22)	TEG (n=13)
Type de programmation :		
- Programmée	19 (86)	6 (46)
- Urgence	3 (13,6)	7 (54)
Type d'intervention :		
- Pontage	3 (13,6)	0 (0)
- Chirurgie valvulaire	7 (32)	6 (46)
- Pontage + valvulaire	2 (9)	2 (15,4)
- Aortique	6 (27)	5 (38,5)
- Autre*	4 (18)	0 (0)
Durée CEC, minutes	135 [88-181]	214 [112-270]
Durée clampage aortique, minutes	78 [44-112]	112 [64-146]
Hypothermie	6 (27)	7 (54)
Arrêt circulatoire	4 (18)	4 (31)
ACT max, secondes	506 [413-709]	478 [443-728]

Médiane [25^e-75^e percentile] ou n (%)

ACT : Activated clotting time. CEC : circulation extra-corporelle.

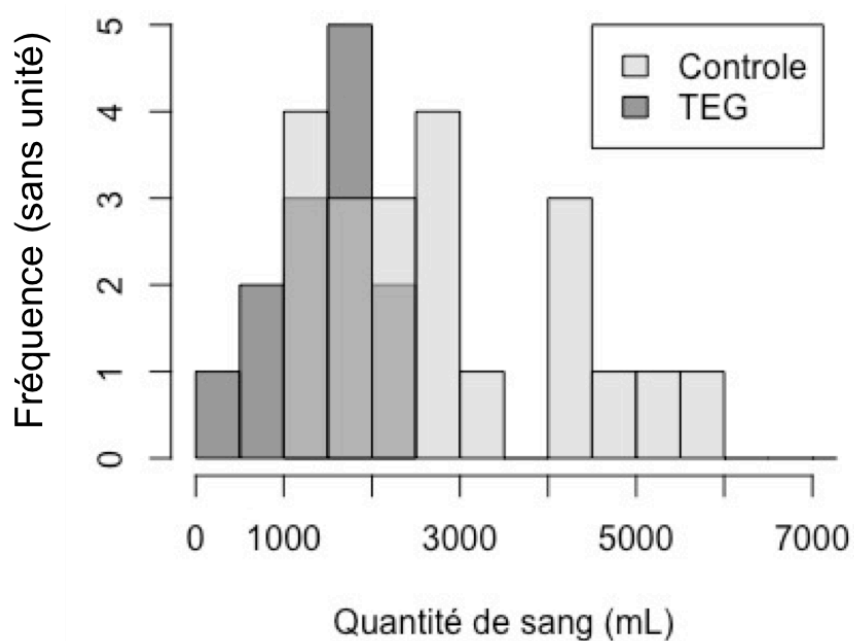
*autres chirurgies : dérivation cavo-pulmonaire, thrombectomie des cavités cardiaques et retour veineux pulmonaire anormal

3.2 Caractéristiques du saignement

La distribution de la quantité de sang recueillie dans les drains en post-opératoire est représentée sur l'histogramme (figure 6). Tout d'abord, on peut remarquer qu'au cours de la deuxième période (TEG), cette répartition est gaussienne ($W = 0.97$, $p = 0.856$, test de Shapiro-Wilk), alors qu'elle semble moins homogène au cours de la première période ($W = 0.57$, $p < 10^{-6}$), on ne peut donc effectuer un test de Student pour comparer les moyennes. Les patients

du groupe contrôle saignaient plus que les patients pris en charge avec le TEG (2700 mL, IQ 25-75 [1766-4109] vs 1590 mL, IQ 25-75 [1320-1890]) (table 3). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative des volumes traités et retransfusé avec le dispositif de transfusion de sang autologue Cell Saver[®]. Les classifications du saignement ne sont pas non plus différentes statistiquement après implémentation de la TEG ($p = 0,178$). On pouvait noter moins de tamponnade avec l'algorithme transfusionnel (0 versus 3, $p = 0,279$). Après régression linéaire multiple, la prise en charge par la TEG n'était cependant plus associée de façon significative au saignement post opératoire ($p = 0,2168$). Seuls la présence d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant préopératoire et l'âge étaient associés de façon significative au saignement post opératoire (table 4). Ni un antécédent de sternotomie, une durée de CEC prolongée et la présence d'une hypothermie peropératoire n'étaient associés à une augmentation du saignement post opératoire (table 4).

Figure 6. Histogramme du saignement post-opératoire selon le groupe



En gris clair, la répartition du saignement total post-opératoire dans les drains du groupe contrôle. En gris foncé, le groupe TEG

Table 3. Caractéristiques du saignement

Caractéristiques du saignement	Contrôle N = 22	TEG N = 13	p
Quantité de saignement, mL			
- À 12 heures	1214 [985-2098]	800 [620-1190]	0,00957 ⁺
- À 24 heures	1806 [1370-2635]	1120 [960-1340]	0,00141 ⁺
- Total	2700 [1766-4109]	1590 [1320-1890]	0,000985 ⁺
Récupération de sang autologue, mL			
- Volume traité	3666 [2808-4334]	4099 [3337-6702]	0,217 ⁺
- Volume retransfusé	702 [654-1068]	858 [494-2122]	0,768 ⁺
Tamponnade	3 (13,5)	0 (0)	0,279 [*]
Classification du saignement			
- Insignifiant	0 (0)	1 (7,7)	0,178 [*]
- Modéré	1 (4,5)	3 (23)	
- Sévère	15 (68)	7 (54)	
- Massif	6 (27)	2 (15)	

Médiane [25^e-75^e percentile], effectif (%)

⁺test de Mann-Whitney, ^{*}test exact de Fisher

Table 4. Facteurs associés au saignement post-opératoire

Facteurs influençant le saignement	Coefficient	P
Age	-77.56	0.0432
SC	314.1	0,9021
EUROSCORE	3.377	0.9121
Redux	-379.9	0.7587
Traitement ATC ou AAP	3026	0.0290
TEG	-1300	0.2168
Durée de CEC	5.79	0.4026
Hypothermie	-1148	0.3379

Modèle de régression linéaire multiple

AAP : anti-agrégant plaquettaire. ATC : anticoagulant. CEC : circulation extra-corporelle. SC : surface corporelle. TEG : thromboélastographie.

3.3 Données de la thromboélastographie

Les paramètres obtenus par la TEG sont représentés sur la table 5. Les actions entreprises après la réalisation de la TEG (table 6) étaient par ordre de fréquence : la transfusion de PFC (69%) et de fibrinogène (62%), puis de CP (46%), la protamine (23%) et l'acide tranexamique (23%). La réalisation d'un TEG a conduit à une abstention thérapeutique dans 7,7% des cas et à une reprise chirurgicale dans 15% des cas. Aucun patient n'a bénéficié de l'administration de facteur VII activé.

Table 5. Données issues de la TEG

Paramètre de la TEG	Valeurs moyennes $\pm$ SD N = 13	Valeurs normales
CK.R (min)	15.1 ($\pm$ 15.8)	4-10
CRT.MA (mm)	52.4 ($\pm$ 10.7)	48-73
CRT.LY30 (%)	1.8 ($\pm$ 6)	< 3
CKH.R (min)	7.1 ($\pm$ 3.3)	< 10
CFF.MA (mm)	16 ($\pm$ 6.4)	> 16

Table 6. Actions consécutives au résultat de la TEG

Actions entreprises après la TEG	Effectif (%) (N=13)
Transfusion de PFC	9 (69)
Transfusion de CP	6 (46)
Fibrinogène	8 (62)
CCP	1 (7.7)
Protamine	3 (23)
Acide tranexamique	3 (23)
Facteur VII activé	0 (0)
Reprise chirurgicale	2 (15)
Abstention thérapeutique	1 (7.7)

CCP : concentré de complexes prothrombiniques.

CP : concentré plaquettaire. PFC : plasma frais congelé

3.4 Consommation en produits sanguins

La consommation des produits sanguins et des médicaments hémostatiques étaient comparables entre les deux groupes, bien que le saignement ait été plus important dans le groupe contrôle (table 7). Cependant, l'utilisation de fibrinogène semblait plus fréquente dans le groupe TEG bien que non statistiquement significatif (61% vs 36%, $p = 0,149$).

Table 7. Quantité de produits sanguins utilisés ou agents hémostatiques

Produits sanguins ou hémostatiques	Contrôle N = 22	TEG N = 13	p
Plasma (PFC)			
- Quantité par patient	4,5 [2-10,25]	4 [3-6]	0,643 ⁺
- Patients traités par au moins un	20 (91)	11 (85)	0,618 ⁺
Plaquettes (CP)			
- Quantité par patient	1 [0-2,25]	2 [0-2]	0,526 ⁺
- Patients traités par au moins un	15 (68)	9 (69)	1 ⁺
Globules rouges (CGR)			
- Quantité par patient	6,5 [4-10,5]	7 [2-10]	0,681 ⁺
- Patients traités par au moins un	22 (100)	12 (92)	0,371 ⁺
Concentré de facteurs (CCP)			
- Quantité par patient	0 [0-10]	0 [0-0]	0,607 ⁺
- Patients traités par au moins un	5 (23)	2 (15)	0,689 ⁺
Fibrinogène			
- Quantité par patient	0 [0-1,9]	1,5 [0-3]	0,123 ⁺
- Ayant reçu au moins un flacon	8 (36)	8 (62)	0,149 ^o
Acide tranexamique total/patient, g	4,2 (± 1,5)	3,5 (± 1,3)	0,136 [♦]
Protamine totale/patient, mg	339 (± 122)	305 (± 188)	0,518 [♦]

Moyenne (± écart-type), médiane [25^e-75^e percentile] ou n (%)

⁺Test de Mann-Whitney, [♦]test de Student, ^{*}test exact de Fisher, ^otest de Chi-2

3.5 Morbidité

La reprise chirurgicale pour hémostase était moins fréquente dans le groupe TEG par rapport au groupe contrôle (23% vs 59%, p = 0,04).

Il n'y avait cependant pas de différence en terme de complications post-opératoires entre les deux groupes ni en terme de mortalité précoce (15,4% vs 13,6%, p = 1). La durée de la ventilation mécanique était similaire entre les deux groupes (1 vs 1,1 jours, p = 0,92). Alors que le séjour en réanimation semblait plus court dans le groupe TEG, sans différence significative, la durée d'hospitalisation semblait cependant plus prolongée dans le groupe TEG (26 jours, IQ 25-75 [15-37] vs 18,5 jours, IQ 25-75 [14,2-40], p = 0,91).

Table 8. Complications post-opératoires

Évènements ou complications	Contrôle N = 22	TEG N = 13	p
Réintervention	13 (59)	3 (23)	0,0388♦
Durée de ventilation mécanique, jours	1 [0,7-2,2]	1,1 [0,6-4]	0,918†
Infection post-opératoire	5 (22,7)	5 (38,5)	0,444★
Epuration extra-rénale	5 (22,7)	4 (30,8)	0,698★
Complications respiratoires	6 (27,3)	6 (46)	0,292★
Complications thrombo-emboliques	3 (13,6)	4 (30,8)	0,383★
Durée de séjour en réanimation, jours	7 [3-16,5]	5 [3-10]	0,237†
Durée d'hospitalisation, jours	18,5 [14,2-40]	26 [15-37]	0,911†
Mortalité précoce	3 (13,6)	2 (15,4)	1★

Médiane [25^e-75^e percentile] ou n (%)

†Test de Mann-Whitney, ♦test de Chi-2, ★test exact de Fisher

3.6 Pratique des médecins anesthésistes-réanimateurs

La prise en charge transfusionnelle était très hétérogène entre les médecins anesthésistes réanimateurs. Lorsqu'un saignement anormal était constaté, 55% des MAR transfusaient sans attendre le bilan biologique (figure 7). La majorité des MAR transfusaient lorsqu'il y avait eu un arrêt circulatoire (71%). 71% des MAR transfusaient des concentrés plaquettaires lorsque le patient était traité par anti-agrégant plaquettaire. Une durée de CEC longue motivait également une transfusion plaquettaire pour 71% des MAR. La présence d'une anémie préopératoire ne motivait pas une transfusion empirique pour 57% des MAR.

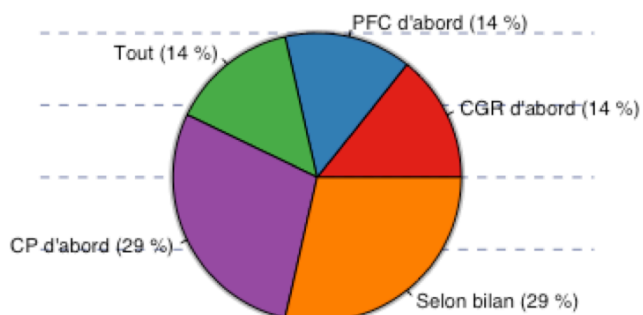
Figure 7. Questionnaire sur les pratiques des MAR avant la TEG

Dans quel ordre transfusez-vous les produits sanguins si ?

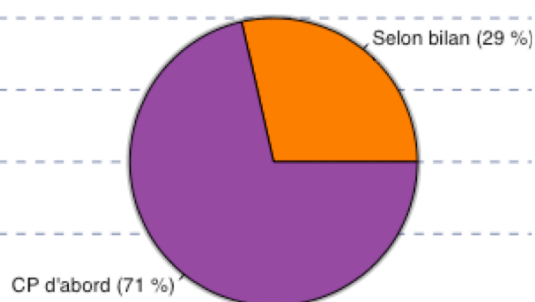


N = 7/16 MAR

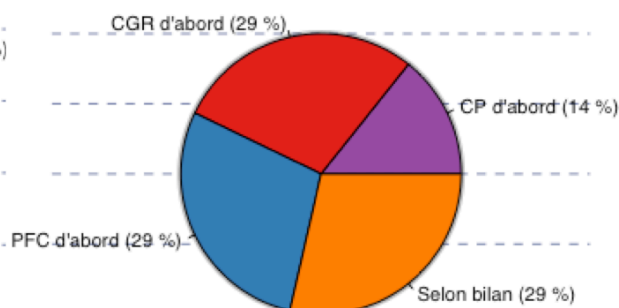
Temps de CEC long



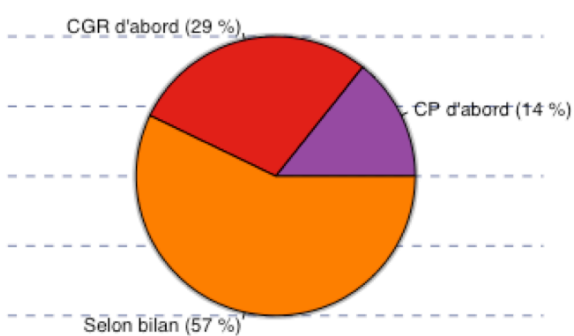
Anti-agrégant plaquettaire



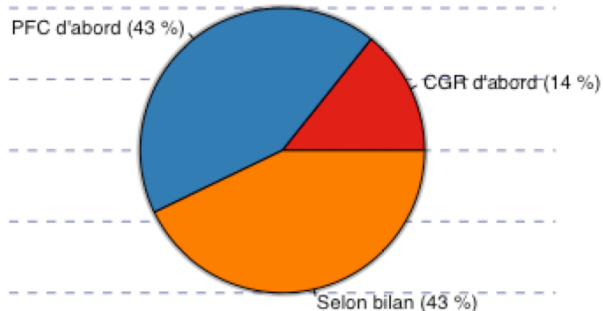
Arrêt circulatoire



Hb < 10g/dL pré-opératoire



Saignement anormal

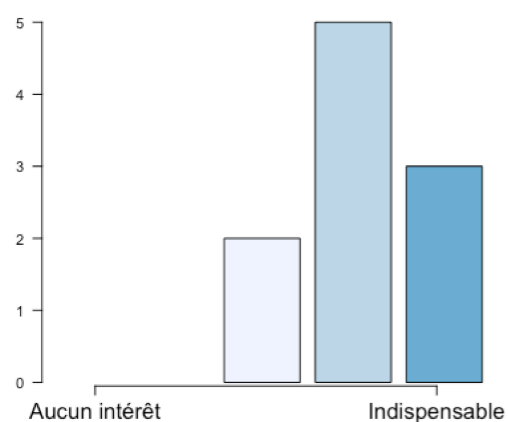


Dix MAR ont répondu au deuxième questionnaire qui évaluait l'utilisation de la TEG un an après son implémentation (figure 8). Les MAR portaient un grand intérêt à la TEG (80% des interrogés l'avaient trouvé utile, voire indispensable). L'algorithme transfusionnel était respecté, bien que 30% des MAR le trouvaient compliqué d'utilisation. Les MAR paraissaient satisfaits de la TEG : ils avaient l'impression de mieux prendre en charge les chocs hémorragiques (56% ont trouvé une amélioration significative contre 33% l'absence d'amélioration) et de mieux utiliser les produits sanguins. Cependant, 67% des MAR n'avaient pas l'impression d'avoir diminué leur consommation de produits sanguins. Les MAR n'ayant pas répondu au questionnaire étaient ceux qui ne l'utilisaient pas du fait de l'absence de formation liée à la fusion des deux réanimations au cours de l'étude.

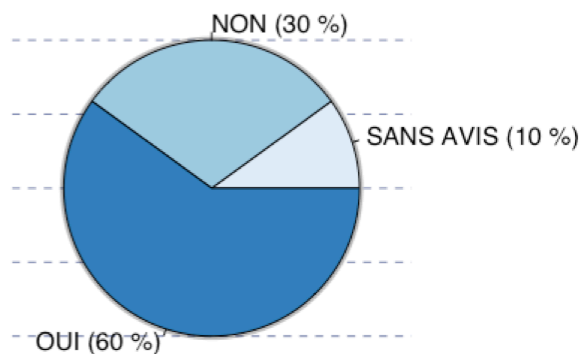
Lors d'une hémorragie, la majorité des MAR prélevaient un bilan à la fois pour un test d'hémostase classique et pour le TEG. Ils transfusaient cependant en fonction des résultats de la TEG (figure 9).

Figure 8. Questionnaire sur l'utilisation de la TEG

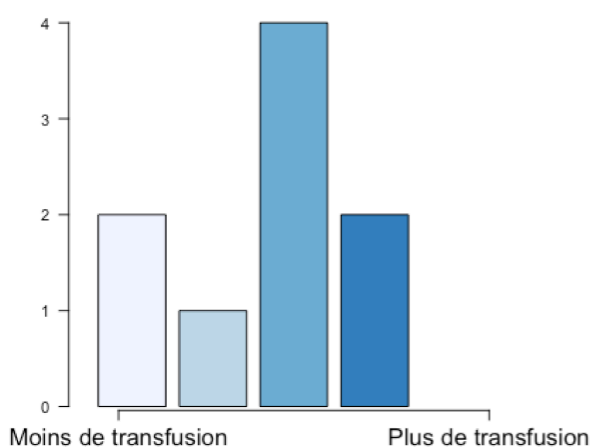
Quel intérêt portez-vous au TEG?



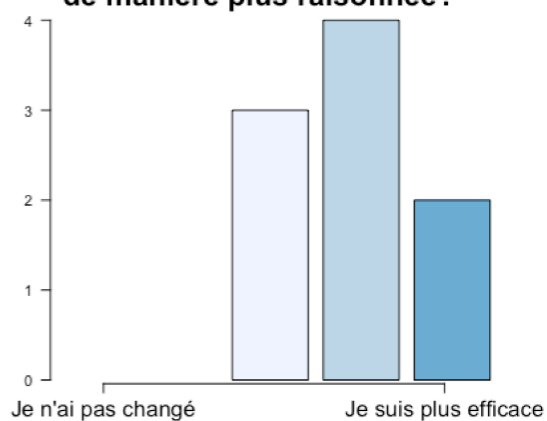
L'algorithme est-il simple d'utilisation ?



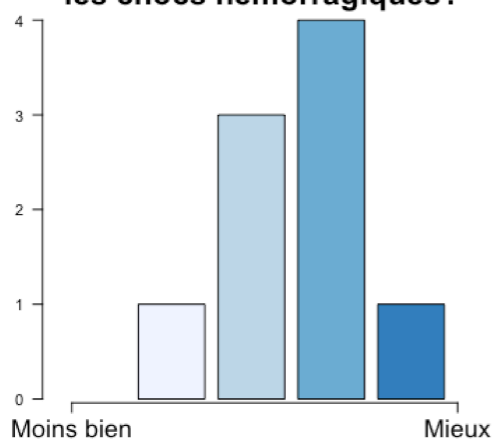
Le volume de transfusion a-t-il changé?



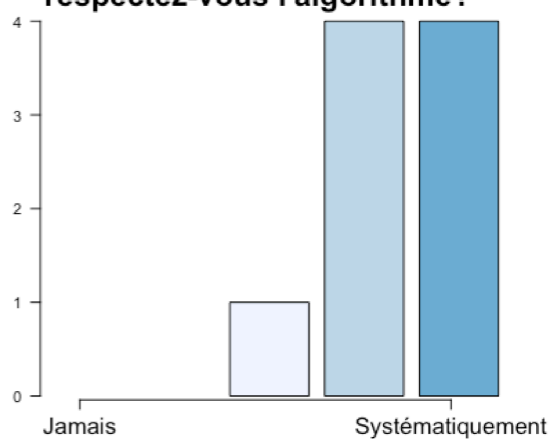
Utilisez-vous les produits sanguins de manière plus raisonnée?



Prenez-vous mieux en charge les chocs hémorragiques?

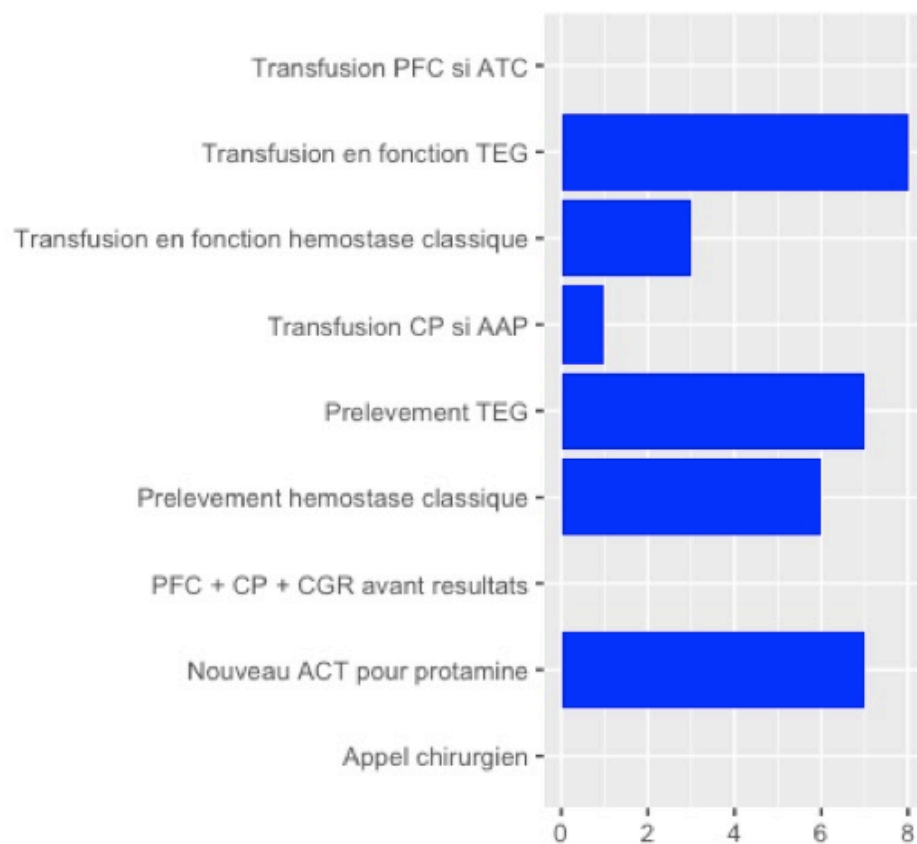


A quelle fréquence respectez-vous l'algorithme?



Les MAR ($n=10/25$) évaluaient les différents critères qualifiant la TEG sur une échelle de 1 à 5.

Figure 9. Attitude du MAR lors d'une mise en situation pratique



La question posée était : "En pratique, devant un patient qui saigne après antagonisation par protamine sur une chirurgie cardiaque sous CEC, quelle est votre attitude ?"

4 Discussion

4.1 Incidence de l'hémorragie post-opératoire

Nous avons choisi de définir le saignement post opératoire de façon objective par la quantification du saignement extériorisé (plus de 50 mL en 10 minutes ou plus de 2 mL/kg/h) ou la nécessité d'une reprise chirurgicale pour hémostase mais également de façon subjective en peropératoire (retard de fermeture du sternum, saignement jugé cliniquement anormal par le chirurgien ou l'anesthésiste). L'incidence de l'hémorragie post opératoire ainsi définie était de 3,2%. L'incidence des hémorragies sévères à massives dans la littérature varie considérablement, de 2 à 10% selon les séries (28,84), en rapport avec des définitions assez hétérogènes du saignement post opératoire. Avec plus de 86% d'hémorragies sévères à massives incluses, notre définition du saignement post opératoire paraît donc justifiée. Elle a l'avantage d'être cliniquement dynamique, permettant une mise en route rapide des algorithmes de prise en charge de l'hémorragie post opératoire.

4.2 Facteurs de risque associés à la transfusion

Les facteurs de risque de transfusion post opératoire habituellement décrits dans la littérature étaient présents dans notre population (17,25,84). Le TRACK score (Transfusion Risk And Clinical Knowledge) est un score de prédiction de transfusion post-opératoire validé en chirurgie cardiaque (85). Les facteurs de risque pris en compte sont : l'âge supérieur à 67 ans, le sexe féminin, le poids inférieur à 60 kg pour les femmes, inférieur à 80 kg pour les hommes, une chirurgie complexe impliquant plus de deux procédures, un hématokrite

inférieur à 40%. Le TRACK score de notre population était de 15, ce qui correspond à un haut risque de transfusion. Cependant, les groupes contrôle et TEG n'étaient pas comparables en terme de risque de saignement post-opératoire (25,84). Les patients du groupe contrôle étaient plus âgés (71 ans, IQ 25-75 [45-74] versus 57 ans, IQ 25-75 [40-71]), 54,5% d'entre eux avaient un traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire au long cours (versus 23%). Les patients du groupe TEG avaient un EuroSCORE plus élevé (10,2, IQ [5,4-19,7] versus 2,47, IQ [1,35-7,63]), 46% d'entre eux étaient classés ASA IV (versus 13,6% dans le groupe contrôle) et 38,7% d'entre eux avaient un antécédent de chirurgie cardiaque (versus 31,5%). Ils étaient opérés plus fréquemment dans l'urgence (54% versus 13,6%), avec des temps de CEC plus longues (214 minutes, IQ [112-270] versus 135, IQ [88-181]), impliquant plus de procédures d'hypothermie (54% versus 27%). Il y avait plus de chirurgie de l'aorte et de procédures combinées à un remplacement valvulaire dans le groupe TEG (53% versus 35%).

4.3 Impact de la TEG sur le saignement

En analyse univariée, l'utilisation de la TEG diminuait le saignement post opératoire de 41% (1590 mL, IQ [1320-1890] versus 2700 mL, IQ [1766-4109]). Un tel bénéfice a été rarement retrouvé dans la littérature. Fleming *et al.*, dans une étude de 681 patients (86), avaient retrouvé une baisse modeste de 10% du saignement post-opératoire dans le groupe TEG. Avidan *et al.*, dans une étude randomisée de 102 patients opérés de pontages coronariens (87) ne retrouvaient pas de différence en terme de saignement post-opératoire entre les groupes TEG et contrôle. Dans une méta-analyse actualisée en 2016 incluant 17 essais randomisés (1493 patients), Afshari *et al.* n'ont pas retrouvé de différence significative en terme de saignement post-opératoire entre les patients

bénéficiant d'une stratégie transfusionnelle basée sur la TEG et le groupe conventionnel (RR 0,82, IC 95% [0,38-1,77], $I^2 = 34\%$) (80).

Cependant, en analyse multivariée, seuls l'âge et la prise d'anti-agrégants plaquettaires pré-opératoire étaient associés à une augmentation du risque de saignement. Dans une étude randomisée contrôlée de 2100 patients opérés de pontages coronariens, Myles *et al.* n'avaient pas retrouvé de différence significative entre les groupes de patients traités par aspirine versus placebo en terme de saignement majeur post-opératoire nécessitant la reprise chirurgicale (1,8% versus 2,1% dans le groupe placebo) (46). Dans une méta-analyse de 2016 incluant 13 études randomisées (2399 patients), Hastings *et al.* avaient noté une augmentation significative du saignement post opératoire (différence moyenne de 168 mL, IC 95% [39-297]), de la transfusion (différence moyenne 141 mL, IC95% [55-226]) et de la reprise chirurgicale pour hémostase (OR 1,85, IC95% [1,15-2,96]) chez les patients traités par aspirine au long cours opérés de pontages coronariens (89). Bien que les études incluses soient de faible qualité méthodologique, cette méta-analyse confirme une précédente de 2008 (90).

Dans notre étude, l'âge était inversement corrélé au saignement post-opératoire (coefficient -77,56). Ce résultat discordant avec la littérature (25,91) pourrait s'expliquer par le fait que les personnes les plus âgées étaient récusées de chirurgies à haut risque de saignement et bénéficieraient de chirurgies moins lourdes.

4.4 Impact de la TEG sur la transfusion

Bien que le saignement post opératoire dans le groupe TEG soit diminué de plus d'un tiers par rapport au groupe contrôle, nous n'avons pas retrouvé de différence en terme de consommation des produits sanguins. En moyenne, les patients étaient transfusés de 7 CGR, 4 PFC et 1 CP. Les patients du groupe

TEG semblaient recevoir plus de fibrinogène que celui du groupe contrôle (1,5 g versus 0, $p = 0,2$), sans différence statistiquement significative cependant. De nombreuses études de type avant-après implantation de la TEG ont été publiées. Karkouti *et al.*, dans une étude multicentrique de 7402 patients opérés d'une chirurgie cardiaque, avaient retrouvé une diminution significative de la transfusion de CGR (RR 0,91, IC95% [0,85-0,98]) et de plaquettes (RR 0,77, IC95% [0,68-0,87]) dans le groupe de patients dont la transfusion avait été guidée par le TEG (81). Il n'y avait pas de différence en terme de transfusion de PFC, ni de fibrinogène. Dans la dernière méta-analyse de la Cochrane incluant 17 études randomisées (1493 patients principalement en chirurgie cardiaque), l'utilisation de la TEG permettait une diminution de la transfusion de CGR (RR 0,86, IC95% [0,79-0,94], $I^2 = 0\%$), de PFC (RR 0,57, IC95% [0,33-0,96], $I^2 = 86\%$) et de CP (RR 0,73, IC95% [0,60-0,88], $I^2 = 0\%$) (80). Avidan *et al.* avaient comparé la prise en charge transfusionnelle de 102 patients opérés de pontages coronariens, soit de façon empirique à la discrétion du clinicien, soit de façon guidée avec un algorithme par la TEG ou les résultats de laboratoire de routine : bien que le saignement post-opératoire soit comparable entre les groupes, les patients transfusés empiriquement recevaient significativement plus de PFC et de CP (respectivement 15% et 13% versus 4% et 6%, $p = 0,02$) (87). Il est intéressant de noter qu'il n'y avait pas de différence retrouvée entre les groupes de patients transfusés de façon guidée par la TEG et ceux par les résultats de laboratoire de routine, notamment en terme de PFC et de CP (respectivement 0% et 2% dans le groupe laboratoire versus 2% et 2% dans le groupe TEG). Le saignement post-opératoire était en moyenne de 800 mL en 24h. C'est donc la mise en place d'un protocole transfusionnel restrictif qui a permis de diminuer la consommation de produits hémostatiques chez les patients sans hémorragie sévère, ni coagulopathie dans cette étude.

Dans notre étude, le saignement post-opératoire était en moyenne de 2 litres, soit 3 fois plus élevé qu'habituellement retrouvé dans la littérature. La

prise en charge du choc hémorragique des patients du groupe contrôle n'était pas formalisée par un algorithme décisionnel institutionnel. Cependant, les patients étaient en moyenne transfusés de 6,5 CGR, 4,5 PFC et 1 CP, ce qui correspond aux recommandations formalisées d'experts de la SFAR et de la SRLF 2015. Chez les polytraumatisés, la méta-analyse de Bhangu *et al.*, incluant 1885 patients de 6 études observationnelles notait une diminution de la mortalité à 30 jours chez les patients recevant un rapport CGR/PFC de 2/1 (OR 0,49, IC95% [0,31-0,84], $p = 0,04$) (43). La transfusion d'un ratio 1/1 n'était pas associée à une meilleure survie. En per-opératoire de chirurgie pour rupture d'anévrisme aortique, Johansson *et al.* proposaient d'administrer 2 CP dès la suspicion de rupture puis à nouveau 2 CP associés à un ratio PFC/CGR de 1/1 trente minutes avant le clampage aortique : par rapport au groupe contrôle, les patients ainsi pris en charge étaient moins transfusés en post-opératoire et avaient une meilleure survie (66% versus 44%, $p = 0,02$) (92).

De façon surprenante, la transfusion de PFC était similaire entre les deux groupes (6,5 en médiane IQ [4-10,5] dans le groupe contrôle versus 7 IQ [2-10] dans le groupe TEG). Cette attitude est en accord avec les recommandations formalisées d'experts concernant la prise en charge du choc hémorragique péri-opératoire. En effet, du fait du délai d'obtention des PFC lié à leur décongélation, il est recommandé de prescrire des PFC avant l'obtention des résultats biologiques, en même temps que la prescription de CGR afin de prendre en charge le plus précocément possible les troubles de l'hémostase en rapport avec le choc hémorragique (42,93). Dans la deuxième phase de l'étude, les MAR n'auraient donc probablement pas tout à fait respecté l'algorithme transfusionnel de la TEG.

Il semblerait qu'il y ait plus d'administration de fibrinogène dans le groupe TEG (0 versus 1,5 g). Le fibrinogène est un marqueur précoce de la sévérité d'une hémorragie car c'est le premier facteur à atteindre un seuil critique au cours d'une hémorragie massive (94). En 2013, Rahe-Meyer *et al.*

avaient retrouvé une diminution significative du saignement post-opératoire avec l'utilisation précoce de concentrés de fibrinogène chez les patients opérés d'une chirurgie de l'aorte sous CEC (95). Il s'agissait d'une étude monocentrique, randomisée contrôlée en double aveugle, ayant inclus 61 patients. Les patients présentant au décours de la CEC un saignement entre 60 et 250 g en 5 minutes étaient randomisés, recevant soit du fibrinogène, soit un placebo. La dose de fibrinogène était déterminée selon les seuils de thromboélastométrie correspondant au fibrinogène. L'utilisation de fibrinogène était associée à une diminution du saignement de 48 g/5 min, soit l'équivalent de 550 mL/h, contre 0,4 g/5 min dans le groupe placebo. Il a été constaté une diminution de la transfusion de CGR dans le groupe de patients recevant du fibrinogène (2 UI vs 13 UI, $p < 0,001$) et une éviction de la transfusion chez 45% des patients (96). Cependant, dans une étude multicentrique internationale de même design en 2016, incluant 519 patients provenant de 34 centres, le même auteur a constaté de façon surprenante une augmentation de la transfusion de CGR dans le groupe de patients recevant du fibrinogène (5 UI vs 3 UI, $p = 0,026$) (97). Ce résultat à l'encontre de l'étude précédente pourrait être en rapport avec une adhésion médiocre à l'algorithme transfusionnel et une inclusion de patients avec une hémorragie et une coagulopathie post-opératoire peu importante au vu de leur fibrinogénémie (moyenne $1,9 \pm 0,66$ g/dL dans le groupe traitement). Dans une étude randomisée contrôlée incluant 21 patients opérés de pontages coronariens, Karlsson *et al.* avaient noté une diminution de 32% du saignement post-opératoire chez les patients recevant 2 g de fibrinogène en prophylactique avant la chirurgie, sans augmentation du risque thrombotique (565 ± 150 mL vs 830 ± 268 mL dans le groupe contrôle, $p = 0,01$) (98). La capacité des concentrés de fibrinogène à améliorer le pronostic des chocs hémorragiques n'est donc pas parfaitement établie. Les recommandations formalisées d'experts SFAR 2015 recommandent ainsi l'administration de fibrinogène guidée par la biologie (GRADE 2+) (42). L'augmentation de la

consommation de fibrinogène dans le groupe TEG de notre étude est donc probablement en rapport avec un monitoring précoce du fibrinogène fonctionnel grâce à la TEG.

Dans notre étude l'incidence d'hémorragie massive était réduite de façon non significative avec l'utilisation de la TEG (15% contre 27% dans le groupe contrôle, $p = 0,178$). L'essai prospectif de Girdauskas *et al.* ayant randomisé 56 patients opérés d'une dissection aortique avait montré une réduction significative de la transfusion massive (plus de 20 CGR) en analyse multivariée (odds ratio 0,45, IC95% [0,2-0,9]) avec l'utilisation du thromboélastogramme (99).

4.5 Conséquences de la TEG sur le pronostic

Dans notre étude, l'utilisation de la TEG ne modifiait pas le pronostic du patient. Du fait du faible nombre de patients inclus, la survenue d'une complication ou d'un décès était peu fréquente.

La durée médiane de séjour à l'hôpital était plus élevée dans le groupe TEG (26 jours, IQ [14,2-40] versus 18,5 jours IQ [15-37]) . En effet, le groupe TEG était plus souvent opéré en urgence (54% versus 13,6%), avec un EuroSCORE plus élevé (10,2 versus 2,47). Il y avait plus de chirurgie à faible risque (pontages coronariens) dans le groupe contrôle. L'essai contrôlé randomisé de Karkouti *et al.* de 7402 patients avait retrouvé dans le groupe utilisant la TEG un hazard ratio de sortie d'hospitalisation (décès censurés) de 0,90, IC95% [0,72-1,13] non significatif ($p = 0,38$) (81). La méta-analyse de Serraino et Murphy a retrouvé une réduction non statistiquement significative de la durée de séjour en réanimation (différence -31,76 heures, IC95% [-94,7 - 31,17], $I^2 = 59\%$) et de la durée d'hospitalisation (différence -3,11 jours, IC95% [-9,57-3,34], $I^2 = 69\%$) avec l'utilisation de tests viscoélastiques (82).

Les complications respiratoires semblaient plus fréquentes dans le groupe TEG (46% contre 27,3%), sans différence statistiquement significative. Elles

étaient dominées par les surcharges pulmonaires et les pneumopathies. Il n'y avait cependant pas de différence significatives en terme de durée de ventilation mécanique. Les surcharges pulmonaires étaient probablement en rapport avec un TACO secondaire à la transfusion massive. La fréquence des complications respiratoires dans le groupe TEG pourrait également être en rapport avec le fait que les patients étaient plus souvent pris en charge en urgence, avec un EuroSCORE plus élevé. Aucune étude ne rapportait la fréquence des complications respiratoires liées à l'utilisation d'un algorithme transfusionnel basé sur la TEG. Une étude incluant 31 enfants opérés d'une chirurgie cardiaque avait retrouvé une durée de ventilation mécanique significativement réduite avec l'utilisation d'un protocole basé sur la TEG (40 heures, IQ [25,5-75]) comparé au groupe conventionnel (106,5 heures, IQ [54,8-196,6], $p = 0,009$) (100). La méta-analyse de Serraino et Murphy (82) avait retrouvé une diminution de la durée de ventilation mécanique (différence moyenne 0,28 jours, IC95% [-0,66-1,23], $I^2 = 0\%$), sans significativité statistique ($p = 0,56$).

Le taux d'insuffisance rénale aiguë sévère nécessitant une suppléance rénale n'était pas significativement différent dans notre étude (22,7% dans le groupe contrôle versus 30,8% dans le groupe TEG, $p = 0,698$). L'utilisation de la TEG dans l'essai contrôlé randomisé de Weber *et al.* incluant 100 patients était associée à une diminution de l'incidence d'insuffisance rénale aiguë comparée à la prise en charge conventionnelle (6% versus 20% ($p = 0,071$)) (101). En regroupant les données de 4 études où l'insuffisance rénale aiguë était reportée, la méta-analyse de Serraino retrouve une réduction significative de l'insuffisance rénale aiguë sévère (RR 0,42, IC95% [0,20-0,86], $I^2 = 26\%$, $p = 0,02$) avec l'utilisation de tests viscoélastiques (82).

Les réinterventions chirurgicales pour hémostasie étaient significativement diminuées dans le groupe TEG (23% versus 59%, $p = 0,0388$) en rapport probablement avec un saignement moindre dans la deuxième partie de l'étude utilisant la TEG. Spiess *et al.*, dans une étude rétrospective de 1079 patients

avaient noté une diminution du nombre de reprise chirurgicale pour hémostase dans le groupe TEG (1,5 % versus 5,7% dans le groupe contrôle) (102). En comparaison, le taux de reprise chirurgicale dans une revue de 18.752 patients opérés de chirurgie cardiaque était de 3% (84). La reprise pour hémostase était associée à une augmentation significative de la mortalité ajustée (8,5% (IC95% [7,3-9,8]) versus 8% (IC95% [1,2-2,5]) dans le groupe contrôle, $p < 0,0001$).

4.6 Limites à l'utilisation de la TEG

Notre population diffère des patients habituellement inclus dans les études traitant de l'intérêt de la TEG en chirurgie cardiaque. En effet, le saignement en 24 heures était 2 à 3 fois plus important que retrouvé dans la littérature (médiane de 1806 mL, IQ [1370-2635] dans le groupe contrôle et 1120 mL, IQ [960-1340] dans le groupe TEG) : la plupart des patients inclus étaient donc probablement en choc hémorragique. Dans l'étude de Weber *et al.* incluant 100 patients de chirurgie cardiaque, le saignement était en médiane de 900 mL, IQ [600-1288] dans le groupe conventionnel et 600 mL, IQ [263-875] dans le groupe TEG à 24 heures ($p = 0,021$) (101). Notre étude suggère que la TEG dans la prise en charge du choc hémorragique ne permet pas de diminuer la consommation de produits sanguins, mais diminuerait le saignement post-opératoire, tout en gardant à l'esprit que nos deux groupes sont hétérogènes. A notre connaissance, peu d'études ont évalué l'intérêt du TEG dans la prise en charge du choc hémorragique en chirurgie cardiaque. Chez 289 polytraumatisés, Tapia *et al.* avaient comparé la prise en charge transfusionnelle utilisant la TEG (groupe avant) et celle utilisant un protocole de transfusion massive (groupe après) avec un ratio 1:1:1 de CGR:PFC:CP (104). Il n'y avait pas de différence en terme de volume de PSL transfusés que le traumatisme soit pénétrant (5577 ± 3906 mL dans le groupe avant versus 5271 ± 6790 mL dans le groupe après) ou contondant (4854 ± 3102 mL avant versus 5361 ± 4137 mL

après). En revanche, la mortalité à 30 jours était plus importante avec le protocole de transfusion massive comparé à la TEG (54% versus 33%, $p = 0,04$). Le modèle de régression multiple avait retrouvé comme facteurs prédictifs indépendants de mortalité l'âge ($p = 0,03$), le score de gravité du traumatisme ISS ($p < 0,001$) et le volume de CGR ($p = 0,001$). En transplantation hépatique, l'étude de Wang *et al.* avait retrouvé un saignement péri-opératoire de 6348 ± 3704 mL dans le groupe contrôle versus 4775 ± 4264 mL dans le groupe TEG sans différence significative (106). L'utilisation de la TEG dans cette situation était associée à une réduction de consommation de PFC ($12,8 \pm 7$ versus $21,5 \pm 12,7$), mais pas de CGR ni de CP.

Dans notre étude, l'utilisation de la TEG permettait d'accéder à des résultats d'hémostase plus rapidement qu'avec les tests classiques. Nous pouvons supposer que la TEG a permis une administration plus précoce des PSL, notamment des PFC et du fibrinogène ce qui a permis une résolution plus rapide de la coagulopathie, et donc une diminution du saignement post opératoire par rapport au groupe contrôle.

L'utilisation de la TEG sur le site de l'HEGP était aussi confrontée à de nombreux obstacles. L'appareil TEG[®] 6s se situait au laboratoire d'hémostase, ce qui prolongeait le temps de la phase pré-analytique. Néanmoins cette situation avait plusieurs avantages : la problématique d'entretien et de maintenance de l'appareil était confiée au laboratoire et la disponibilité des résultats en temps réel sur un site internet via un ordinateur présent au bloc opératoire ou dans la chambre de réanimation dispensait le MAR de quitter de vue le patient en choc hémorragique. Mais l'accès aux résultats via le site internet était souvent difficile, ce qui avait découragé beaucoup de MAR et probablement créé des écarts au protocole.

La mise en place du TEG s'est accompagnée d'un grand enthousiasme dans notre équipe. Ainsi, nous avons noté rupture rapide des stocks de kits de TEG dans les premiers mois qui ont suivi son implantation, bien que le nombre de patients inclus dans l'étude soit stable. Avec la prise en charge conventionnelle, moins d'un tiers des MAR attendait le bilan d'hémostase avant de transfuser un produit sanguin. Seulement un tiers transfusait des CGR les patients opérés sous CEC et ayant une anémie pré-opératoire. Avec le TEG à disposition, 80% des praticiens transfusaient en fonction des résultats de la TEG.

Le contexte de notre étude était difficile lié à la mutualisation des deux services de réanimation chirurgicale. Certains MAR n'étaient ainsi pas formés à la TEG. Les deux périodes de l'essai n'étaient donc pas comparables. La faible participation des MAR au questionnaire d'évaluation de la pratique de la TEG en est le principal reflet (10 MAR sur 25). Les MAR ayant refusé de répondre au questionnaire étaient ceux qui n'utilisaient pas la TEG.

4.7 Forces et limites de l'étude

Notre étude était monocentrique. Le protocole avant-après rendait l'essai pragmatique, c'est-à-dire proche de la réalité de la mise en place d'une nouvelle technologie. La mise en place de la TEG avait permis une homogénéisation des pratiques transfusionnelles. Les résultats observés avec la TEG étaient donc à la fois liés à la technologie en elle-même mais également à la mise en place d'un protocole transfusionnel dans le service.

Le nombre de patients inclus était faible. Du fait de la restructuration du service pendant la deuxième partie de l'étude, l'inclusion des patients en choc hémorragique avait pu ne pas être exhaustive.

4.8 Perspectives

Les tests viscoélastiques sont reconnus par la société internationale de thrombose et d'hémostase (107) et leur utilisation est probablement recommandée en péri-opératoire de chirurgie cardiaque.

D'autres analyses semblent nécessaires afin de déterminer le bénéfice des patients pris en charge par un protocole basé sur la TEG. Une analyse du coût efficacité aurait été utile et sera faite dans l'étude nationale. De façon intéressante, l'analyse médico-économique de Spalding *et al.* (108) a montré que l'implantation de la TEG avait réduit de 32% le coût lié à la transfusion de PSL passant de 66.000 € par mois à 45.000€ dans un hôpital allemand sur une période d'un an. Le coût moyen d'un appareil de TEG revenait à 1.580 € par mois.

Une analyse du devenir des patients à plus long terme permettrait également de mieux discerner les bénéfices d'une gestion raisonnée des produits sanguins.

L'intégration d'un test de la fonction plaquettaire serait complémentaire dans la prise en charge des patients coronariens sous anti-agrégant plaquettaire, comme suggérait l'étude de Karkouti (81).

Enfin des auteurs ont suggéré l'utilisation de la TEG comme test prédictif du saignement per et post-opératoire. Dans une étude rétrospective, Gozdzik *et al.* ont analysé les paramètres pré-opératoires de TEG de 114 patients. Les patients dont les paramètres pré-opératoires étaient perturbés avaient un saignement significativement plus élevé (700 mL versus 570 mL, $p = 0,03$). Dans une analyse rétrospective de 202 patients (109), Meesters *et al.* avaient noté que la valeur prédictive négative de la TEG pré-opératoire dans le saignement post-opératoire était élevée (89%-94%), alors que la valeur prédictive positive était faible (0%-22%).

5 Conclusion

On ne peut pas conclure aux avantages de l'utilisation de la thromboélastographie en chirurgie cardiaque à l'hôpital Européen Georges Pompidou avec cette étude, du fait de facteurs de confusion pouvant interagir avec le saignement post-opératoire. Le bénéfice sur la diminution de la consommation de produits sanguins et hémostatiques et la qualité de vie du patient sera à confirmer lors d'études ultérieures et à plus large échelle. Cette nouvelle technologie, prometteuse sur le plan théorique, lorsqu'elle est intégrée parmi d'autres dans une démarche globale d'épargne transfusionnelle, améliorerait certainement la prise en charge des patients.

Bibliographie

1. Société Française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire. Bases de données de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire. Paris: SFCTCV; 2016 p. 54. Report No.: 13.
2. Murphy M, Murphy GJ, Gill R. National comparative audit of blood transfusion: 2011 audit of blood transfusion in adult cardiac surgery. 2013.
3. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, Grover FL, Gammie JS, Ferguson TB, et al. Reoperation for Bleeding in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: Incidence, Risk Factors, Time Trends, and Outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. nov 2009;2(6):583-90.
4. Ohmes LB, Di Franco A, Guy TS, Lau C, Munjal M, Debois W, et al. Incidence, risk factors, and prognostic impact of re-exploration for bleeding after cardiac surgery: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 1 déc 2017;48:166-73.
5. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 juill 2008;34(1):73-92.
6. Rapport d'activité hémovigilance 2017 [Internet]. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé; 2018 déc p. 126. Report No.: 15. Disponible sur: www.ansm.sante.fr
7. Nuttall GA, Brost BC, Connis RT. Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 juill 2006;105(1):198-208.
8. Huet O, Duranteau J. Transfusions érythrocytaires en réanimation. Histoire naturelle de l'anémie et de sa compensation. *Réanimation*. déc 2003;12(8):544-8.
9. Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*. févr 1977;42(2):228-34.
10. Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med*. 1987;13(4):223-9.
11. Habler OP, Messmer KF. The physiology of oxygen transport. *Transfus Sci*. sept 1997;18(3):425-35.
12. Mathru M, Kleinman B, Blakeman B, Sullivan H, Kumar P, Dries DJ. Myocardial metabolism and adaptation during extreme hemodilution in humans after coronary revascularization. *Crit Care Med*. oct 1992;20(10):1420-5.
13. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion.

Cochrane Database Syst Rev. 12 oct 2016;10.

14. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 12 mars 2015;372(11):997-1008.
15. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, et al. Liberal Versus Restrictive Transfusion Thresholds For Patients With Symptomatic Coronary Artery Disease. *Am Heart J*. juin 2013;165(6):964-971.e1.
16. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Haykal T, Chintalapati S, Cranford J, et al. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion for cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis*. févr 2019;47(2):179-85.
17. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion (Paris)*. oct 2004;44(10):1453-62.
18. Shaw RE, Johnson CK, Ferrari G, Zapolanski A, Brizzio M, Rioux N, et al. Balancing the benefits and risks of blood transfusions in patients undergoing cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1 juill 2013;17(1):96-102.
19. Kinnunen E-M, Zanobini M, Onorati F, Brascia D, Mariscalco G, Franzese I, et al. The impact of minor blood transfusion on the outcome after coronary artery bypass grafting. *J Crit Care*. août 2017;40:207-12.
20. Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study. *Vox Sang*. oct 2006;91(3):221-30.
21. Galel SA, Williamson PC, Busch MP, Stanek D, Bakkour S, Stone M, et al. First Zika-positive donations in the continental United States. *Transfusion (Paris)*. 2017;57(3pt2):762-9.
22. Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. *Blood*. 1 janv 2019;blood-2018-08-833962.
23. Hardy J, Demoerlose P, Samama C. Transfusion massive et dysfonction hémostatique : physiopathologie et gestion clinique. *Réanimation*. déc 2004;13(8):477-83.
24. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mai 2014;147(5):1458-1463.e1.
25. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelveccchio S, Pelissero G. Major Bleeding, Transfusions, and Anemia: The Deadly Triad of Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. août 2013;96(2):478-85.
26. Mariscalco G, Gherli R, Ahmed AB, Zanobini M, Maselli D, Dalén M, et al. Validation of the European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG) Bleeding Severity Definition. *Ann Thorac Surg*. 1 mai 2016;101(5):1782-8.

27. Bartoszko J, Wijeysondera DN, Karkouti K, Callum J, Rao V, Crowther M, et al. Comparison of Two Major Perioperative Bleeding Scores for Cardiac Surgery Trials: Universal Definition of Perioperative Bleeding in Cardiac Surgery and European Coronary Artery Bypass Grafting Bleeding Severity Grade. *Anesthesiology*. déc 2018;129(6):1092-100.
28. Colson PH, Gaudard P, Fellahi J-L, Bertet H, Faucanie M, Amour J, et al. Active Bleeding after Cardiac Surgery: A Prospective Observational Multicenter Study. Garcia de Frutos P, éditeur. *PLOS ONE*. 2 sept 2016;11(9):e0162396.
29. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. Hematology. Basic Principles and Practice. 7th edition. Elsevier; 2018. 2408 p.
30. Bélisle S. Physiologie de l'hémostase. In: *Circulation extracorporelle : principes et pratique*. 2e édition. Arnette; 2004. p. 241-50.
31. Solum NO, Rigollot C, Budzynski AZ, Marder VJ. A Quantitative Evaluation of the Inhibition of Platelet Aggregation by Low Molecular Weight Degradation Products of Fibrinogen. *Br J Haematol*. avr 1973;24(4):419-34.
32. Tamari Y, Aledort L, Puszkin E, Degnan TJ, Wagner N, Kaplitt MJ, et al. Functional changes in platelets during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*. juin 1975;19(6):639-47.
33. McKenna R, Bachmann F, Whittaker B, Gilson JR, Weinberg M. The hemostatic mechanism after open-heart surgery. II. Frequency of abnormal platelet functions during and after extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. août 1975;70(2):298-308.
34. Vlot EA, Willemsen LM, Van Dongen EPA, Janssen PW, Hackeng CM, Kloppenburg GTL, et al. Perioperative point of care platelet function testing and postoperative blood loss in high-risk cardiac surgery patients. *Platelets*. 9 nov 2018;1-7.
35. Dutton RC, Edmunds LH, Hutchinson JC, Roe BB. Platelet aggregate emboli produced in patients during cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenators and blood filters. *J Thorac Cardiovasc Surg*. févr 1974;67(2):258-65.
36. Dewald O. Platelet morphology in patients with mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg*. oct 1997;12(4):634-41.
37. Derman UM, Rand PW, Barker N. Fibrinolysis after cardiopulmonary bypass and its relationship to fibrinogen. *J Thorac Cardiovasc Surg*. févr 1966;51(2):223-8.
38. Porter JM, Silver D. Alterations in fibrinolysis and coagulation associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. déc 1968;56(6):869-78.
39. Bolliger D, Gonsahn M, Levy JH, Williams WH, Tanaka KA. Is preoperative fibrinogen predictive for postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting surgery?: LETTERS TO THE EDITOR. *Transfusion (Paris)*. sept 2009;49(9):2006-7.
40. Besser MW, Klein AA. The coagulopathy of cardiopulmonary bypass. *Crit Rev Clin Lab Sci*. déc 2010;47(5-6):197-212.

41. Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg.* juill 1996;62(1):130-5.
42. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation.* févr 2015;1(1):62-74.
43. Bhangu A, Nepogodiev D, Doughty H, Bowley DM. Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. *Injury.* 1 déc 2013;44(12):1693-9.
44. Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2).
45. Sá MPBO, Soares AF, Miranda RGA, Araújo ML, Menezes AM, Silva FPV, et al. Stopping versus continuing acetylsalicylic acid before coronary artery bypass surgery: A systematic review and meta-analysis of 14 randomized controlled trials with 4499 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 nov 2017;52(5):838-47.
46. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery. *N Engl J Med.* 25 févr 2016;374(8):728-37.
47. Tomšič A, Schotborgh MA, Manshanden JSJ, Li WWL, de Mol BAJM. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 nov 2016;50(5):849-56.
48. Hansson EC, Shams Hakimi C, Åström-Olsson K, Hesse C, Wallén H, Dellborg M, et al. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth.* mars 2014;112(3):570-5.
49. Li C, Hirsh J, Xie C, Johnston MA, Eikelboom JW. Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):521-8.
50. O'Connor SA, Amour J, Mercadier A, Martin R, Kerneis M, Abtan J, et al. Efficacy of Ex Vivo Autologous and In Vivo Platelet Transfusion in the Reversal of P2Y₁₂ Inhibition by Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor: The APTITUDE Study. *Circ Cardiovasc Interv.* nov 2015;8(11).
51. Godier A, Taylor G, Gaussem P. Inefficacy of Platelet Transfusion to Reverse Ticagrelor. *N Engl J Med.* 8 janv 2015;372(2):196-7.
52. Godier A, Garrigue D, Lasne D, Fontana P, Bonhomme F, Collet J-P, et al. Management of antiplatelet therapy for non-elective invasive procedures or bleeding complications: Proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care (SFAR). *Arch Cardiovasc Dis.* 6 janv 2019.

53. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, Heymann C von, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1 févr 2018;32(1):88-120.
54. Yoo Y-C, Shim J-K, Kim J-C, Jo Y-Y, Lee J-H, Kwak Y-L. Effect of Single Recombinant Human Erythropoietin Injection on Transfusion Requirements in Preoperatively Anemic Patients Undergoing Valvular Heart Surgery. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 nov 2011;115(5):929-37.
55. Weltert L, Rondinelli B, Bello R, Falco M, Bellisario A, Maselli D, et al. A single dose of erythropoietin reduces perioperative transfusions in cardiac surgery: results of a prospective single-blind randomized controlled trial. *Transfusion (Paris)*. 2015;55(7):1644-54.
56. Garrido-Martín P, Nassar-Mansur MI, de la Llana-Ducrós R, Virgos-Aller TM, Fortunez PMR, Ávalos-Pinto R, et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1 déc 2012;15(6):1013-8.
57. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong P-Y, et al. Advance Targeted Transfusion in Anemic Cardiac Surgical Patients for Kidney ProtectionAn Unblinded Randomized Pilot Clinical Trial. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 mars 2012;116(3):613-21.
58. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4).
59. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med*. 12 janv 2017;376(2):136-48.
60. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3).
61. Royston D, Taylor KM, Bidstrup BP, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *The Lancet*. 5 déc 1987;330(8571):1289-91.
62. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 29 mai 2008;358(22):2319-31.
63. The European Society of Anaesthesiology task force reports on the place of aprotinin in clinical anaesthesia. Aprotinin: is it time to reconsider? *Eur J Anaesthesiol*. sept 2015;32(9):591-5.
64. Carless PA, Stokes BJ, Moxey AJ, Henry DA. Desmopressin use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD001884.
65. Casalino S, Stelian E, Novelli E, De Jong A, Renzi L, Arellano F, et al. Reduced

transfusion requirements with a closed cardiopulmonary bypass system. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. juin 2008;49(3):363-9.

66. Paparella D, Scrascia G, Rotunno C, Marraudino N, Guida P, De Palo M, et al. A Biocompatible Cardiopulmonary Bypass Strategy to Reduce Hemostatic and Inflammatory Alterations: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1 août 2012;26(4):557-62.

67. Hosoyama K, Ito K, Kawamoto S, Kumagai K, Akiyama M, Adachi O, et al. Poly-2-methoxyethylacrylate-coated cardiopulmonary bypass circuit can reduce transfusion of platelet products compared to heparin-coated circuit during aortic arch surgery. *J Artif Organs*. 1 sept 2016;19(3):233-40.

68. Marguerite S, Levy F, Quessard A, Dupeyron J-P, Gros C, Steib A. Impact of a Phosphorylcholine-Coated Cardiac Bypass Circuit on Blood Loss and Platelet Function: A Prospective, Randomized Study. *J Extra Corpor Technol*. mars 2012;44(1):5-9.

69. Harling L, Warren OJ, Martin A, Kemp PR, Evans PC, Darzi A, et al. Do Miniaturized Extracorporeal Circuits Confer Significant Clinical Benefit Without Compromising Safety? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *ASAIO J*. juin 2011;57(3):141.

70. Anastasiadis K, Antonitsis P, Haidich A-B, Argiriadou H, Deliopoulos A, Papakonstantinou C. Use of minimal extracorporeal circulation improves outcome after heart surgery; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 5 avr 2013;164(2):158-69.

71. Boodhwani M, Williams K, Babaev A, Gill G, Saleem N, Rubens FD. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 déc 2006;30(6):892-7.

72. Puskas JD, Martin J, Cheng DCH, Benussi S, Bonatti JO, Diegeler A, et al. ISMICS Consensus Conference and Statements of Randomized Controlled Trials of Off-Pump Versus Conventional Coronary Artery Bypass Surgery. *Innov Phila Pa*. août 2015;10(4):219-29.

73. Anastasiadis K, Antonitsis P, Haidich A-B, Argiriadou H, Deliopoulos A, Papakonstantinou C. Use of minimal extracorporeal circulation improves outcome after heart surgery; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 5 avr 2013;164(2):158-69.

74. Sündermann SH, Sromicki J, Bieffer HRC, Seifert B, Holubec T, Falk V, et al. Mitral valve surgery: Right lateral minithoracotomy or sternotomy? A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1 nov 2014;148(5):1989-1995.e4.

75. Abrishami A, Chung F, Wong J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anesth Can Anesth*. 1 mars 2009;56(3):202-12.

76. Osawa E, Rhodes A, Landoni G, Galas FRB, Fukushima J, Park CH, et al. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery. *Crit Care Med*. 1 avr 2016;44(4):724-33.

77. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr.* 1 oct 1948;26(37):577-83.
78. Salhi F, Mazoyer E, Samama C-M. Thromboélastogramme : on avance enfin ? *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 juin 2005;24(6):589-90.
79. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-Guided Transfusion Algorithm Reduces Transfusions in Complex Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 1999;88:312-9.
80. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8).
81. Karkouti Keyvan, Callum Jeannie, Wijeyesundera Duminda N., Rao Vivek, Crowther Mark, Grocott Hilary P., et al. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery. *Circulation.* 18 oct 2016;134(16):1152-62.
82. Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* juin 2017;118(6):823-33.
83. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) – septembre 2015. *Anesth Réanimation.* déc 2016;2(6):414-20.
84. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, et al. Morbidity of Bleeding After Cardiac Surgery: Is It Blood Transfusion, Reoperation for Bleeding, or Both? *Ann Thorac Surg.* juin 2011;91(6):1780-90.
85. Ranucci M, Castelvechio S, Frigiola A, Scolletta S, Giomarelli P, Biagioli B. Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score. *Vox Sang.* mai 2009;96(4):324-32.
86. Fleming K, Redfern RE, March RL, Bobulski N, Kuehne M, Chen JT, et al. TEG-Directed Transfusion in Complex Cardiac Surgery: Impact on Blood Product Usage. *J Extra Corpor Technol.* déc 2017;49(4):283-90.
87. Avidan MS, Alcock EL, Fonseca JD, Ponte J, Desai JB, Despotis GJ, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 1 févr 2004;92(2):178-86.
88. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mars 2011;(3):CD007871.
89. Hastings S, Myles P, McIlroy D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 1 sept 2015;115(3):376-85.

90. Sun JCJ, Whitlock R, Cheng J, Eikelboom JW, Thabane L, Crowther MA, et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J*. 16 mars 2008;29(8):1057-71.
91. Vuylsteke A, Pagel C, Gerrard C, Reddy B, Nashef S, Aldam P, et al. The Papworth Bleeding Risk Score: a stratification scheme for identifying cardiac surgery patients at risk of excessive early postoperative bleeding. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 juin 2011;39(6):924-30.
92. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hilslov TL, Jørgensen L, Secher NH. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion (Paris)*. avr 2007;47(4):593-8.
93. Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications. Haute Autorité de Santé; 2012.
94. Hiippala ST, Myllyki J, Vahtera EM. Hemostatic Factors and Replacement of Major Blood Loss with Plasma-Poor Red Cell Concentrates. *Anest Analg*. 1995;81(2):360-5.
95. Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt DS, Hagl C, Pichlmaier M. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: Results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mars 2013;145(3):S178-85.
96. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, et al. Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 janv 2013;118(1):40-50.
97. Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, Schramko A, Klein AA, Brat R, et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *BJA Br J Anaesth*. juill 2016;117(1):41-51.
98. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. *Thromb Haemost*. 2009;102(07):1137-44.
99. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, Borger MA, Enders J, Fassl J, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: A prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1 nov 2010;140(5):1117-1124.e2.
100. Cui Y, Hei F, Long C, Feng Z, Zhao J, Yan F, et al. Perioperative Monitoring of Thromboelastograph on Blood Protection and Recovery for Severely Cyanotic Patients Undergoing Complex Cardiac Surgery: effect of thromboelastograph on blood protection. *Artif Organs*. nov 2010;34(11):955-60.
101. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-Care Testing. A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy in Coagulopathic Cardiac

Surgery Patients. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 1 sept 2012;117(3):531-47.

102. Spiess BD, Gillies BSA, Chandler W, Verrier E. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* avr 1995;9(2):168-73.

103. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, Sessler DI, Maeda S, Iida J, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth.* janv 2015;114(1):91-102.

104. Tapia NM, Chang A, Norman M, Welsh F, Scott B, Wall MJ, et al. TEG-guided resuscitation is superior to standardized MTP resuscitation in massively transfused penetrating trauma patients: *J Trauma Acute Care Surg.* févr 2013;74(2):378-86.

105. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of Plasma, Platelets, and Red Blood Cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 Ratio and Mortality in Patients With Severe Trauma: The PROPPR Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 3 févr 2015;313(5):471-82.

106. Wang S-C, Shieh J-F, Chang K-Y, Chu Y-C, Liu C-S, Loong C-C, et al. Thromboelastography-Guided Transfusion Decreases Intraoperative Blood Transfusion During Orthotopic Liver Transplantation: Randomized Clinical Trial. *Transplant Proc.* sept 2010;42(7):2590-3.

107. Thomas W, Samama C-M, Greinacher A, Hunt BJ, for the Subcommittee on Perioperative and Critical Care. The utility of viscoelastic methods in the prevention and treatment of bleeding and hospital-associated venous thromboembolism in perioperative care: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* nov 2018;16(11):2336-40.

108. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of 'bedside' thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 juin 2007;31(6):1052-7.

109. Meesters MI, Burtman D, Ven PM van de, Boer C. Prediction of Postoperative Blood Loss Using Thromboelastometry in Adult Cardiac Surgery: Cohort Study and Systematic Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1 févr 2018;32(1):141-50.

Annexe 1

Classification du saignement selon UDPB

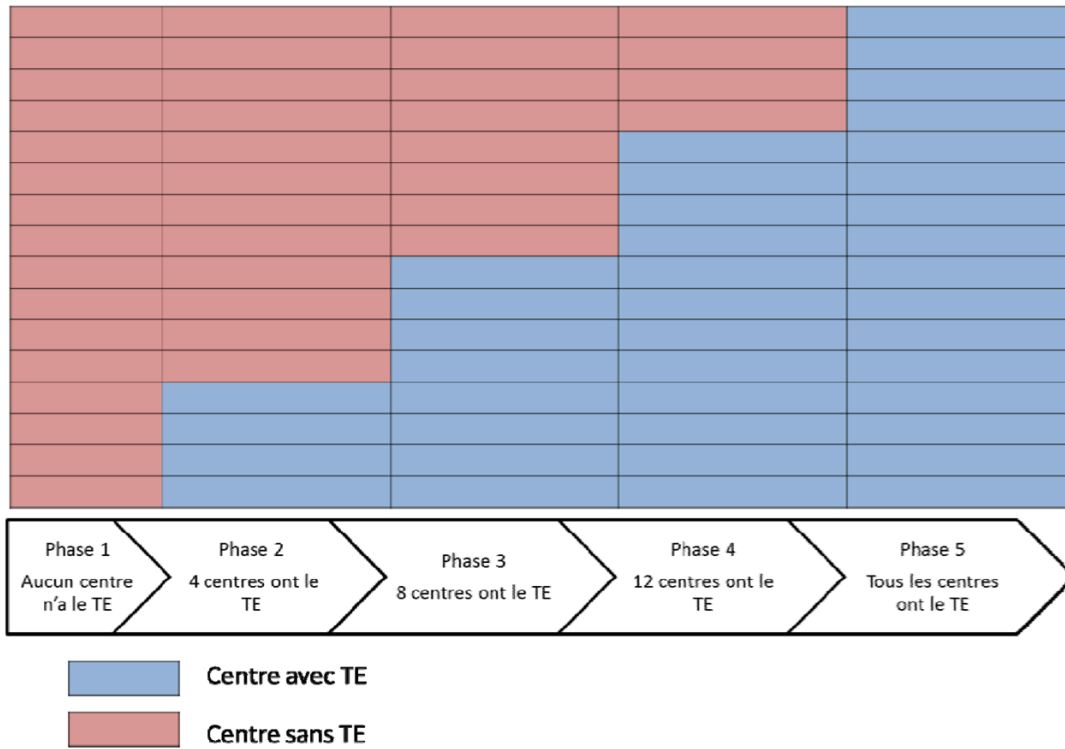
Bleeding definition	Sternal closure delayed	Postoperative chest tube					PRBC (units)	FFP (units)	PLT (units)	Cryoprecipitate	PCCs	rFVIIa	Reexploration/ tamponade
		blood loss within 12 hours (mL)											
Class 0 (insignificant)	No		<600		0*	0	No	No	No	No	No	No	No
Class 1 (mild)	No		601-800		1	0	No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

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

Source : Dyke et al. 2014 (24)

Annexe 2

Schéma du design en stepped-wedge



Phase 1 : Durée de 4 mois après le lancement de l'étude

Phase 2 : 4 mois après le lancement de l'étude à 9 mois après le lancement de l'étude

Phase 3 : 9 mois après le lancement de l'étude à 14 mois après le lancement de l'étude

Phase 4 : 14 mois après le lancement de l'étude à 19 mois après le lancement de l'étude

Phase 5 : 19 mois après le lancement de l'étude à 24 mois après le lancement de l'étude

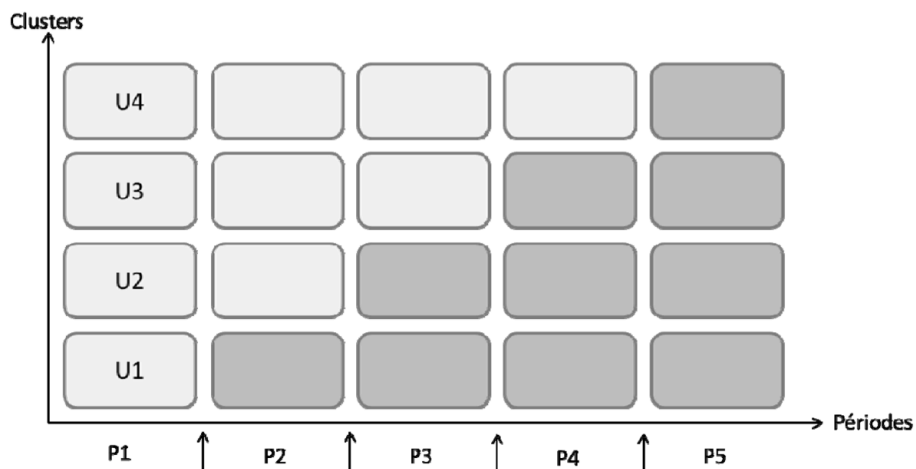


Figure 2 : Design en cluster de l'étude IMOTEC

Une unité de randomisation (U1, U2 ...) contient quatre hôpitaux qui disposeront du TE au cours de la même période de temps (P2 à P5). Les cellules non grises représentent les unités ne disposant pas du TE et les cellules grises représentent les unités dans lesquelles le dispositif sera mis en œuvre.

Annexe 3

Résumé du protocole IMOTEC

RESUME DU PROTOCOLE

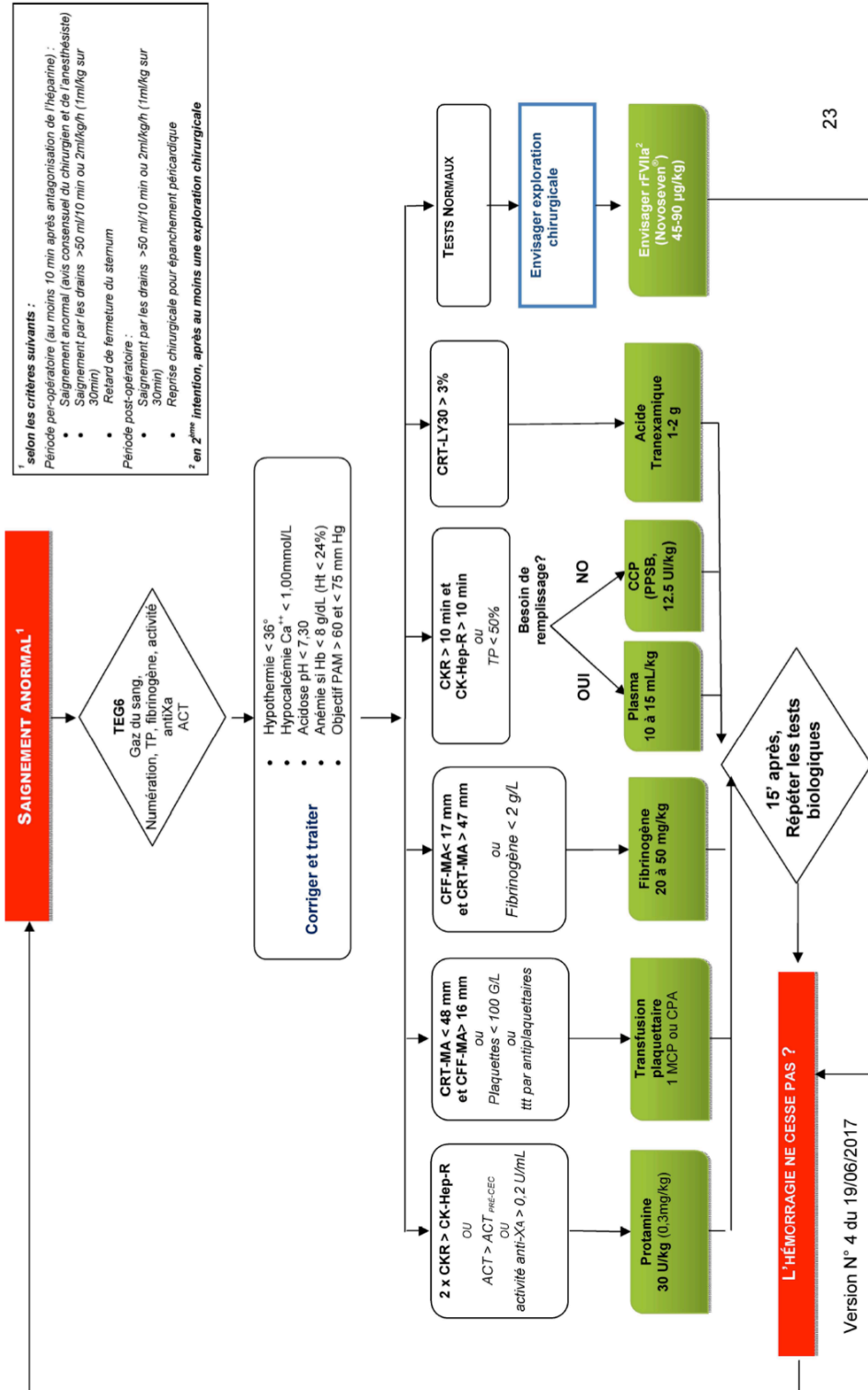
Titre de l'étude	Intérêt Médico-économique de la Thrombo-Elastographie, dans le management transfusionnel des hémorragies péri-opératoires de chirurgies Cardiaques sous circulation extracorporelle
Acronyme	IMOTEC
Mots clés	Thrombo-elastographie, chirurgie cardiaque, efficience, analyse coût-utilité
Responsable de la recherche	CHU DE NANTES
Investigateur coordonnateur (si étude multicentrique)	Pr Bertrand ROZEC CHU Nantes/Hôpital Guillaume et René Laënnec Service d'anesthésie et de réanimation en chirurgie thoracique et cardiaque Boulevard jacques Monod 44093 Nantes Cedex 1
Nombre de centres prévus	16 centres
Type d'étude	Soins courants
Planning de l'étude	❖ Durée totale : 36 mois ❖ Période de recrutement : 24 mois ❖ Durée de suivi par patient : 12 mois
Design de l'étude	❖ Multicentrique ❖ Vie réelle ❖ En grappe avec prise en compte du temps (stepped wedge) ❖ Simple aveugle ❖ Prospective
Nombre de cas prévisionnel	1000 patients
Traitement, acte, combinaison d'actes à l'étude	Utilisation de la Thrombo-Elastographie dans le management transfusionnel des hémorragies péri-opératoires de chirurgies Cardiaques sous circulation extracorporelle
Procédure de référence (si applicable)	Tests de coagulations plasmatiques classiques
Critère d'inclusion et de non inclusion	Critères d'inclusion - Patient âgé de 18 ans et plus - Chirurgie cardiaque sous CEC programmée ou non - Patient ayant été informé et donné sa non-opposition écrite de participation après la chirurgie Réalisation d'un bilan de l'hémostase liée à la survenue d'un saignement défini par les critères suivants : a. Période per-opératoire, évaluation au moins 10 minutes après antagonisation de l'héparine par protamine selon le protocole habituel du service : i. Saignement jugé cliniquement anormal selon l'avis consensuel du chirurgien et de l'anesthésiste ii. Saignement par les drains de plus de 50 ml en 10 minutes ou 2ml/kg/h (1ml/kg sur 30min) iii. Retard de fermeture du sternum b. Période post-opératoire, évaluation 30 minutes après l'admission : i. Saignement par les drains de plus de 50 ml en 10 minutes ou 2ml/kg/h (1ml/kg sur 30min) ii. Reprise chirurgicale pour épanchement péricardique diagnostiqué ou suspecté justifiant un drainage chirurgical et/ou un complément d'hémostase chirurgicale du site opératoire Critères de non-inclusion - Maladie hémorragique constitutionnelle (ex : hémophilie A B ou maladie de Willebrand) - Ré-intervention chez un patient déjà inclus dans l'étude

	- Assistance circulatoire prolongées par ECMO/ECLS (Extra corporeal membrane oxygenation, extracorporeal life support) - Indication d'assistance circulatoire type ECMO, ECLS, mise en place à l'issue de la CEC. - Cœurs artificiels uni ou bi-ventriculaires. - Patient refusant la transfusion sanguine - Femmes enceintes - Mineurs - Majeurs protégés
Objectif Principal	L'objectif principal est d'estimer l'efficience, sur un horizon temporel de 1 an et du point de vue de la collectivité, de la TE dans le management transfusionnel des hémorragies péri-opératoires de chirurgies cardiaques sous CEC.
Critère d'évaluation principal	Le critère d'évaluation principal est le ratio coût/utilité incrémental à 1 an rapportant la différence de coût de la TE à la différence d'utilité estimée par les scores EQ-5D (avec une valorisation des scores obtenus avec les utilités publiées pour la population française). $ICER = \frac{C_{TE} - C_{\text{Technique de diagnostic conventionnelle}}}{QALYs_{TE} - QALYs_{\text{Technique de diagnostic conventionnelle}}}$
Objectifs secondaires	Les objectifs secondaires sont : - Estimation de l'efficience du point de vue de la collectivité, de la TE dans le management transfusionnel des hémorragies péri-opératoires de chirurgies cardiaques sous CEC, sur la base d'un critère d'efficacité composite. - Evaluation de l'impact de l'usage de la TE au cours de l'hospitalisation sur : - le recours à la transfusion, - le volume de saignement postopératoire, - les infections postopératoires diagnostiquées quelle qu'en soit la cause (respiratoire, site opératoire, infections liées aux cathéters), - les ré-interventions chirurgicales thoraciques, - les insuffisances rénales, les recours à l'épuration extra-rénale, - la durée de séjour en réanimation, de ventilation artificielle, d'hospitalisation, - les défaillances d'organes, - la mortalité. - Evaluation de l'impact en termes de morbi-mortalité à 12 mois de l'usage de la TE sur : - la mortalité, - les ré-interventions chirurgicales thoraciques, - les insuffisances rénales, - les recours à l'épuration extra-rénale, - la survenue de maladie(s) grave(s). - Evaluation des paramètres susceptibles d'influer la prise de décision du praticien. - Prise en compte de l'automate de TE localisé au laboratoire <i>versus</i> délocalisé. - Classification du saignement sur les 24 heures post-opératoires selon les critères de du groupe « International Initiative on Haemostasis Management in Cardiac Surgery ».
Critères d'évaluation secondaires	Les critères d'évaluation secondaires sont : - Ratio coût/efficacité incrémental à 1 an en rapportant la différence de coût de la TE à la différence d'efficacité estimée par le critère composite associant les ré-interventions et la mortalité à 1 an. - Au cours de l'hospitalisation : - Recours à la transfusion, - Quantité et nature de produits sanguins labiles, - Quantité et nature des médicaments dérivés du sang ou de facteur de coagulation recombinant, - Volume de saignement postopératoire : à H12, H24, J2 et J3 - Hémoglobine, numération plaquettaire, TP, fibrinogène,

	- Nombre d'infections postopératoires diagnostiquées quelle qu'en soit la cause, - Ré-intervention chirurgicale thoracique, - Insuffisance rénale (définie par Classification de RIFLE), - Epuration extra-rénale (hémodialyse ou hemo-filtration), - Temps passé en réanimation, sous ventilation artificielle et à l'hôpital, - Défaillances d'organes définies par score SOFA, - Décès. c) Dans les 12 mois : - Décès, - Ré-intervention chirurgicale thoracique dans l'année qui suit l'inclusion, - Insuffisances rénales définies par Classification de RIFLE (valeur de la créatinine la plus récente sur interrogatoire du patient ou du médecin traitant), - Epuration extra-rénale : hémodialyse ou hemo-filtration, - Diagnostic de maladie grave : maladie auto-immune, hépatite, cancer... d) Questionnaire d'évaluation du contexte et des paramètres ayant influé sur la prise de décision du praticien sur 100 patients. e) Localisation de l'automate de TE, f) Classification du saignement a postériori
Calendrier des différentes visites et des différents examens	Visite de pré-inclusion : J-60 à J-1 Inclusion : J0 Suivi post-opératoire: 1 mois (si le patient est sorti de l'hôpital) Suivi par téléphone : 6 mois et 12 mois
Analyse Statistique	Les coûts et les mesures de qualité de vie dans les deux bras seront comparés en établissant des intervalles de confiance des différences à l'aide de la technique du bootstrap. Des intervalles de confiance à 95% pour l'ICER seront estimés en employant également la méthode de bootstrap. L'ensemble des variables sera décrit globalement et par groupe (patients inclus durant la période « contrôle » versus période « avec intervention »). La description comprendra les effectifs et pourcentages des modalités pour les variables qualitatives et les minimums, maximum, moyenne, écart-type et médiane pour les variables quantitatives. Le taux de mortalité global à un an sera estimé pour les 2 périodes (pré et post intervention). Celui-ci sera modélisé par une régression logistique à effets mixtes permettant de prendre en compte le cluster (hôpital) en effet aléatoire et la période en effet fixe. Les variables binaires y compris le taux de mortalité intra hospitalière et le taux de mortalité global à un an seront estimés pour les 2 périodes (pré et post intervention). Ceux-ci seront modélisés par régressions logistiques à effets mixtes permettant de prendre en compte le cluster (hôpital) en effet aléatoire et les périodes en effet fixe. Les variables quantitatives seront quant à elles modélisées par modèles linéaires mixtes prenant en compte le cluster (hôpital) en effet aléatoire et les périodes en effet fixe. Le temps passé en réanimation, sous ventilation artificielle et à l'hôpital seront quant à eux analysés par un modèle de Cox à risques proportionnels avec effets aléatoires.

Annexe 4

Algorithme de prise en charge transfusionnelle utilisant la TEG



Annexe 5

Avis du Comité de Protection des Personnes



COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES OUEST IV – NANTES

Tél. 02 53 48 28 80 – Fax 02 53 48 28 82
cpp-ouest-IV@wanadoo.fr / <http://www.ccprb-nantes.org>

TLT/BB CPP N°390/2016

Madame Ingrid BENARD
Direction de la Recherche du CHU de Nantes
Département Promotion
5, allée de l'île Gloriette
44093 NANTES cedex 1

Nantes, le 20 mai 2016

Objet : Information complémentaire
Étude référence 15/16, séance initiale du 05/04/2016
> référence à rappeler dans toutes correspondances

Madame,

J'accuse réception à votre courrier en date du 17 mai dernier, m'adressant des informations complémentaires relatives à la recherche visant à évaluer les soins courants intitulée :

«INTÉRÊT MÉDICO-ÉCONOMIQUE DE LA THROMBO-ELASTOGRAPHIE DANS LE MANAGEMENT TRANSFUSIONNEL DES HÉMORRAGIES PÉRI-OPÉRATOIRES DE CHIRURGIES CARDIAQUES SOUS CIRCULATION EXTRACORPORELLES – Essai IMOTEC - IdRCB n°2016-A00455-46»

qui a reçu un avis favorable par le Comité de Protection des Personnes OUEST IV lors de la séance du 05/04/2016. Le CHU de Nantes est l'organisme demandeur qui se porte responsable de la recherche, et M. le Pr Bertrand ROZEC, anesthésie et réanimation chirurgicale thoracique et cardiaque, CHU Laënnec, Nantes, est la personne coordinatrice qui dirige et surveille la réalisation de cette recherche.

Je prends connaissance des modifications apportées aux documents de l'étude suite aux remarques mineures du comité associées à l'avis favorable voté lors de la séance initiale du 05/04/2016.

L'ensemble des remarques ont été prises en compte et les modifications répondent parfaitement aux observations soulignées par le CPP Ouest IV.

Je donne un **AVIS FAVORABLE** au protocole version 2 du 10/05/2016, au résumé du protocole version 2 du 10/05/2016, à la lettre d'information patient version n°2 du 10/05/2016, à la lettre d'information membre famille ou personne de confiance version n°2 du 10/05/2016, à la lettre d'information patient poursuite version n°2 du 10/05/2016.

Je vous prie de recevoir, Madame, mes sincères salutations.

Le Président du comité,

M. le Pr Thierry le TOURNEAU

CPP OUEST IV - Immeuble Cap Ouest - Maison de la recherche en santé - 53, chaussée de la Madeleine - 44000 NANTES

Pour les courriers format lettre expédiés par La Poste avec AR (uniquement), merci de les adresser à l'adresse suivante :
CPP Ouest IV / CHU de Nantes/immeuble Deurbroucq / 5, allée de l'île Gloriette / 44093 Nantes cedex 1

Annexe 6

Attestation de non-opposition à la poursuite de l'étude

Attestation de non opposition – Poursuite

« Intérêt **M**édic**O**-économique de la **T**hrombo-
Elastographie dans le management transfusionnel des
hémorragies péri-opératoires de chirurgie Cardiaques
sous circulation extracorporelle »

« **IMOTEC** »

Je soussigné(e) :

M^e, M. (*rayez la mention inutile*) (*prénom, NOM*)

Né(e) le :/...../..... à

**NE M'OPPOSE PAS A POURSUIVRE MA PARTICIPATION A L'ETUDE DANS LES CONDITIONS
PRECISEES CI-DESSOUS.**

Le Docteur

NOM,

PRENOM,

m'a proposé de poursuivre la recherche sus-citée, dont le promoteur est le CHU de Nantes.

Le médecin investigateur m'a clairement présenté le protocole, m'indiquant que je suis libre d'accepter ou de refuser de poursuivre ma participation à cette recherche. Afin d'éclairer ma décision, il m'a remis et expliqué une lettre d'information précisant clairement les implications d'un tel protocole, à savoir : le but de la recherche, sa méthodologie, sa durée, les bénéfices attendus, ses éventuelles contraintes, les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires, notamment sur l'ensemble des éléments déjà cités, afin d'avoir une compréhension réelle de l'information transmise. J'ai obtenu des réponses claires et adaptées, afin que je puisse me faire mon propre jugement.

Toutes les données et informations me concernant resteront strictement confidentielles et mon anonymat sera préservé, même dans le cadre d'éventuelles publications scientifiques. Seul le médecin investigateur y aura accès ainsi qu'un représentant du promoteur et éventuellement un représentant des autorités de santé. Mon médecin traitant sera également informé des résultats du suivi si je ne m'y oppose pas.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de ces recherches scientifiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte.

Je peux exercer mon droit d'accès et de rectification des données me concernant prévu par la loi "Informatique et Libertés" à tout moment auprès du médecin conduisant l'étude ou par l'intermédiaire du médecin de mon choix.

Ma non opposition ne décharge par les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'ai connaissance du fait que je peux retirer ma non opposition à tout moment du déroulement du protocole et donc cesser ma participation, sans encourir aucune responsabilité et sans que cela puisse porter préjudice à la qualité de mes soins. J'en informerai alors le Dr

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin investigateur.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, et compte tenu de l'ensemble de ces éléments, j'accepte librement et volontairement de poursuivre ma participation à l'étude IMOTEC dans les conditions établies par la loi, et telles que précisées dans la lettre d'information qui m'a été remise.

Fait à

Le | | | | | 2 | 0 | | |

Nom- Prénom

Signature de l'**investigateur**

Fait à.....

Le | | | | | 2 | 0 | | |

Nom-Prénom

Signature du **patient**

Fait en 2 exemplaires : l'un est remis à la personne donnant son consentement, l'autre est conservé par l'investigateur

Annexe 7

Questionnaire n°1 avant l'implantation de la TEG

- Lors d'une chirurgie programmée, dans quel ordre transfusez-vous les produits sanguins
 - plaquettes-plasma-globules rouges
 - plaquettes-globules rouges-plasma
 - plasma-plaquettes-globules rouges
 - plasma-globules rouges-plaquettes
 - globules rouges-plasma-plaquettes
 - globules rouges-plaquettes-plasma
 - tout en même temps sans ordre de priorité
 - selon bilan uniquement
- si la CEC est longue ?
- si le patient est traité par anti-agrégant plaquettaire ?
- si hémoglobine pré-opératoire < 10 g/dL ?
- si un arrêt circulatoire est prévu ?
- si un saignement anormal est constaté par le chirurgien ou dans les drains ?
- Lors d'une chirurgie cardiaque programmée sous CEC, quel seuil transfusionnel considérez-vous ?
 - TP <30%, < 40%, < 50%, < 60%
 - plaquettes < 30, < 50, < 70, < 80, < 100
 - fibrinogène < 1, < 1,5, < 2, < 2,5
 - peu importe, si le patient saigne, je transfuse

Questionnaire n°2 après implantation du TEG :

- Où exercez-vous ?
 - Au bloc
 - En réanimation

- Les deux
- Depuis quand exercez-vous la spécialité ?
- Utilisez-vous la TEG ? depuis quand ?
- Quel est l'intérêt que vous portez pour la TEG dans votre pratique ?
 - Notez de 1 à 5 : 1 = aucun intérêt et 5 = indispensable
- Utilisez-vous les produits sanguins de manière plus raisonnée ?
 - Notez de 1 à 5 : 1 = je n'ai pas changé et 5 = je suis plus efficace.
- Avez-vous le sentiment de transfuser plus ou moins ou identique ?
 - Notez de 1 à 5 : 1 = moins de transfusion et 5 = plus de transfusion
- Avez-vous l'impression de mieux prendre en charge les chocs hémorragiques ?
 - Notez de 1 à 5 : 1 = moins bien et 5 = mieux
- Le protocole est-il simple d'utilisation ?
 - Oui
 - Non
 - Ne se prononce pas
- A quelle fréquence le respectez-vous ?
 - Notez de 1 à 5 : 1 = jamais et 5 = systématiquement
- En pratique, devant un patient qui saigne après antagonisation par protamine lors d'une chirurgie cardiaque sous CEC, que faites-vous le plus souvent ?
 - J'appelle le chirurgien.
 - Je prélève un tube pour la TEG.
 - Je prélève un tube pour une hémostase classique.
 - Je prélève pour faire un nouveau ACT et faire une nouvelle dose de protamine si besoin.
 - Je transfuse en PFC, CP et CGR avant les résultats.
 - Je transfuse en fonction des résultats de la TEG.
 - Je transfuse en fonction des résultats de l'hémostase classique.
 - Je transfuse en PFC si le patient est sous anticoagulant

Résumé en français

Titre : Apport de la thromboélastographie dans la prise en charge transfusionnelle des hémorragies en chirurgie cardiovasculaire : évolution des pratiques à l'Hôpital Européen Georges Pompidou

Objectif: La chirurgie cardiaque est classiquement associée à un risque hémorragique élevé. La thromboélastographie (TEG) est une technique de monitoring de l'hémostase péri-opératoire dont le bénéfice sur l'épargne transfusionnelle a été démontré dans la littérature. L'objectif de cette étude était l'évaluation de l'évolution des saignements et de la transfusion après la mise en place de la TEG à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) chez les patients opérés de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle.

Matériel et méthodes: Cette étude monocentrique interventionnelle menée du 12/01/2017 au 11/04/2018 incluait les patients présentant un saignement après antagonisation de l'héparine. Une période observationnelle de 8 mois (groupe contrôle) précédait la mise en place de la TEG et de son algorithme transfusionnel (groupe TEG).

Résultats: Trente cinq patients ont été inclus à l'HEGP : 22 dans le groupe contrôle et 13 dans le groupe TEG. Une diminution significative du saignement à H12, H24 et total a été retrouvée dans le groupe TEG : 800 mL, 1120 mL et 1590 mL respectivement contre 1214 mL, 1806 mL et 2700 mL ($p < 0,01$) dans le groupe contrôle. Un plus grand nombre de patients traités par anti-thrombotique dans le groupe contrôle constituait un facteur de confusion, confirmée par une analyse multivariée ($p = 0,029$). Il n'y avait pas de différence dans les globules rouges, les plasmas et les plaquettes transfusés.

Conclusion: La mise en place d'un algorithme transfusionnel basé sur la TEG n'était pas un facteur indépendant de réduction du saignement post-opératoire, ni de la consommation en produits sanguins à l'HEGP.

Mots clés en français

Thromboélastographie, chirurgie cardiaque, transfusion sanguine, hémorragie, anesthésie-réanimation

Résumé en anglais

Title : Contribution of thromboelastography in patient blood management during hemorrhage in cardiac surgery : practices changes at Georges Pompidou European Hospital

Objective: Cardiac surgery is associated with numerous hemorrhage complications. Thromboelastography (TEG) is a point-of-care monitoring of hemostasis with potential benefits in reducing perioperative transfusions. Our goal was to evaluate changes in bleeding and transfusion during TEG implementation at Georges Pompidou European Hospital (HEGP) in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation.

Material and methods: We conducted an interventional single-center study between January 12th 2017 and April 11 2018. Patients were recruited if they had bleeding after heparin antagonization. Eight months observational period (control group) precede 8 months TEG-based management period (TEG group).

Results: Thirty five patients were enrolled at HEGP : 22 in control group and 13 in TEG group. Chest tube drainage was significantly reduced 12, 24 hours and total post-operatively in TEG group : 800 mL, 1120 mL and 1590 mL respectively, compared to control group : 1214 mL, 1806 mL and 2700 mL ($p < 0,01$). Greater antithrombotic treated-patients number was found as a confounder in control group, warranted with multivariate analysis ($p = 0,029$).

Conclusions: The use of TEG-guided transfusions algorithm at HEGP was not an independent factor for minimizing postoperative bleeding, nor blood products consumption.

Mots clés en anglais

Thromboelastography, cardiac surgery, blood transfusion, hemorrhage, anesthesia and critical care

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