



HAL
open science

Comparaison entre l'Aprotinine et l'Acide Tranexamique dans la chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique

Emmanuel Gayibor

► **To cite this version:**

Emmanuel Gayibor. Comparaison entre l'Aprotinine et l'Acide Tranexamique dans la chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique. Chirurgie. 2020. dumas-03419913

HAL Id: dumas-03419913

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03419913v1>

Submitted on 30 Jun 2022

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.

Comparaison entre l'Aprotinine et l'Acide Tranexamique dans la chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Paris Diderot
et examinée par les enseignants de ladite Faculté pour le compte de la Faculté des
Antilles

Le 28 Septembre 2020

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

GAYIBOR Emmanuel

Directeur de Thèse : Docteur PROVENCHERE Sophie

Examineurs de la thèse :

Monsieur Philippe MONTRAVERSProfesseur, Président
Monsieur Dan LONGROIS Professeur, Juge
Monsieur Michel CARLESProfesseur, Juge
Madame Sophie PROVENCHEREDocteur, Directeur

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Président de l'Université : Eustase JANKY
Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Pascal BLANCHET

Chirurgie Urologique

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87

André-Pierre UZEL

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44

Pierre COUPPIE

Dermatologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83

Thierry DAVID

Ophtalmologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51

Suzy DUFLO

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 93 46 16

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

François ROQUES

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 21 01

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean-Louis ROUVILLAIN

Chirurgie Orthopédique

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 28

SAINTE-ROSE Christian

Radiodiagnostic et imagerie Médicale

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 20 00

André CABIE

Maladies Infectieuses

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 01

Philippe CABRE

Neurologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 61

Raymond CESAIRE

**Bactériologie-Virologie-Hygiène option
virologie**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 24 11

Sébastien BREUREC

Bactériologie & Vénérologie

Hygiène hospitalière

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 12 80

Annie LANNUZEL

Neurologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 13

Louis JEHEL

Psychiatrie Adulte

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 20 44

Mathieu NACHER

Epidémiologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 93 50 24

Michel CARLES

Anesthésie-Réanimation

CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES

Tel : 05 90 89 17 74

Magalie DEMAR-PIERRE

Parasitologie et Infectiologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 09

Vincent MOLINIE

Anatomie Cytologie Pathologique

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50

Philippe KADHEL

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 0690 39 56 28

Michel DEBANDT

Rhumatologie

Mehdi MEJDOUBI	CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 52 Radiologie et Imagerie CHU de MARTINIQUE Tel : 0696 38 05 20
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 00
DJOSSOU Félix	Maladies Infectieuses Et tropicales CH de CAYENNE Tél : 0694 20 84 20
Christophe DELIGNY	Gériatrie et biologie du vieillissement CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 55
Nadège CORDEL	Dermatologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 06 94 97 80 48
Nicolas VENISSAC	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 00
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 61
Harold MERLE	Ophthalmologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 00
Moustapha DRAME	Epidémiologie Economie de la Santé CHU de MARTINIQUE
Pierre-Marie ROGER	Maladies infectieuses et tropicales CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillessement CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
CORDEL-WATTIER Nadège	Dermato-vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

Professeurs des Universités Associé

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine Générale
CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral
Tel : 05 90 84 44 40

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale
Cabinet libéral les Abymes
Tel : 05 90 20 39 37

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Jocelyn INAMO

Cardiologie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie
CHU de GUADELOUPE
Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition
CHU de GUADELOUPE
Tel : 05 90 89 13 00

Maturin TABUE TEGUO

**Médecine interne : Gériatrie et biologie
Du vieillissement**
CHU de GUADELOUPE
Tel : 0690 30 85 04

Moana GELU-SIMEON

Gastroentérologie
CHU de GUADELOUPE
Tel : 06 90 83 78 40 - Fax : 05 90 75 84 38

Véronique BACCINI

Hématologie, Transfusion
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 12 77

Laurent BRUREAU

Urologie
CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 10 10

Clarisse JOACHIM-CONTARET

Epidémiologie, économie de la santé
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 90 89 10 10

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale

Philippe CARRERE

Médecine Générale

Franck MASSE

Médecine Générale

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte

Endocrinologie
CHU DE GUADELOUPE
Tel : : 0590 89 14 50

CHAUMONT Hugo

Neurologie
CHU de GUADELOUPE
Tel : : 0590 89 14 50

BUTORI Pauline

ORL
CHU de GUADELOUPE
Tel : 0590 89 14 50

BONIFAY Timothée

Médecin Générale
CHU de Cayenne Croix rouge
Tel : 06 90 99 99 11

DURTETTE Charlotte

Médecine Interne
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 22 55

RENARD Guillaume

Chirurgie Orthopédique
CHU de MARTINIQUE
Tel : 06 96 26 27 33

CHEVALLIER Ludivine

Chirurgie Générale et Viscérale
CH de CAYENNE
Tel : 06 70 86 88 91

SYLVESTRE Emmanuelle

Maladies Infectieuses
CHU de MARTINIQUE
Tel : 06 20 60 31 36

POUY Sébastien

Cardiologie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 06 66 44 56 15

HUYGHUES DES ETAGES Gunther

ORL
CHU de GUADELOUPE
Tel : : 0590 89 14 50

HENNO Florent

Anesthésiologie/Réanimation
CHU de GUADELOUPE
Tel : 06 37 85 15 28

PASQUIER Jérémie

Maladies Infectieuses maladies Tropicales
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 90 93 46 16

MONFORT Astrid

Cardiologie
CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 72

PERROT Emmanuel

Urologie
CHU de GUADELOUPE
Tel : 05 90

JEREMIE Jean-Marc

Psychiatrie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 20 44

TRAMIER Ambre

Gynécologie Obstétrique
CHU de GUADELOUPE
Tel : 0590 89 19 89

SAINTE-ROSE Vincent

Parasitologie
CH de Cayenne
Tel : 05 90

ROLLE Amélie

Anesthésie-Réanimation
CHU de GUADELOUPE
Tel : 05 90

CARPIN Jamila

Médecine Générale
Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane
Tel : 0690 72 12 04

PLACIDE Axiane

Médecine Générale
CHU de MARTINIQUE
Tel : 0690 30 75 19

NIEMETZKY Florence

Médecine Générale
CH de CAYENNE
Tel : 0694 16 15 31

BLAIZOT Romain

Dermatologie
CH de CAYENNE
Tel : 0694 08 74 46

PARSEMAIN Aurélie

ORL
CHU de GUADELOUPE
Tel : 0694 08 74 46

DUDOUIT Sylvain

Chirurgie Orthopédique
CHU de GUADELOUPE
Tel : 0596

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

À mon Directeur de thèse,

Madame le Docteur Sophie PROVENCHERE,

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail, de votre investissement, et de vos conseils précieux tout au long de ce travail qui m'ont permis de le mener à bien. Je vous remercie de votre confiance. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À mon Président du jury,

Monsieur le Professeur Phillipe MONTRAVERS,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury et de juger mon travail. Merci de consacrer une grande partie de votre temps aux étudiants et à leurs projets. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Dan LONGROIS,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie d'avoir pris de votre temps pour lire cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Michel CARLES,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. J'admire votre engagement au service des hôpitaux Antillais, apportant une formation de qualité en Anesthésie Réanimation. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A ma famille

A mes parents,

Merci pour votre soutien et votre amour inconditionnel. Merci d'avoir su m'accompagner, d'avoir toujours été présent du début jusqu'à maintenant, sans vous je n'y serais jamais arrivé.

A Osée et Jessica,

Merci pour les instants partagés, notamment quand vous êtes venus me voir en Guadeloupe. Osée, merci d'avoir été un exemple et d'avoir su ouvrir la voie.

A Anne-Rachel,

Merci pour ton sourire et ta joie de vivre. Toi, « il ne te faut pas grand-chose ». J'espère qu'on pourra venir squatter chez toi dans encore beaucoup d'endroits à travers le monde.

A Elise,

Merci pour tout, tout simplement. Tu es la personne la plus extraordinaire qui puisse exister, d'un soutien et d'un amour sans faille. Merci d'être à mes côtés depuis tant d'années et surtout je t'aime.

A mes oncles, tantes et cousins,

Merci de m'avoir toujours soutenu. Merci pour ces repas de famille toujours remplis de joie et de fierté à mon égard, c'est un vrai moteur.

A mes amis

A Valentin, Loyce, Adrien, Max, Clem, Simon et Marco,

La fine équipe du Pévèle ! La team de toute une vie. A toutes ces journées et soirées passées ensemble. J'ai de la chance d'avoir une équipe aussi soudée et unie que la nôtre et

ce depuis tant d'années. Même si l'on se voit moins souvent, je sais que je peux compter sur vous dans les bons comme dans les moments plus difficiles.

A Antoine et Pierre,

Une amitié depuis la deuxième année et qui je sais va encore durer. Ne changez rien et n'oubliez pas de garder la pêche.

A Anne-Sophie et Blandine,

Entre le Cameroun, la place de l'Arbonnoise, la Martinique, Barcelone et Paris, que de bons moments passés ensemble. J'espère que nous n'avons pas fini de partager de nouvelles aventures.

A Thomas et Juliette,

Ravi d'avoir été dans les premières personnes à apprendre votre mariage. Toujours des bons moments passés avec vous. Hâte de faire des nouvelles soirées jeux de sociétés.

A Nicolas et Lucie,

Merci d'avoir été mon co-externe à Arras, à l'origine de ma vocation. En espérant vous voir bientôt aux Antilles.

A Clément,

Une belle rencontre du début d'internat. J'ai été ravi de l'avoir découvert avec toi. En espérant refaire des stages avec toi et te battre de nouveau à FIFA.

A Saïd,

Merci pour les moments partagés en Guadeloupe. J'espère qu'on se fera bientôt de nouvelles sessions kite.

A l'équipe d'anesthésie réanimation en chirurgie cardiaque à l'hôpital Bichat

A Christian,

Merci pour ton investissement et ton aide dans la réalisation de mon travail. Sans toi cette thèse n'aurait pas pu voir le jour. Un grand merci pour ta disponibilité et les statistiques.

A Julia, Ali, Hotman, Hadrien, Gregory, Adrien, Vincent, Corentin, Hassan, José Luis,

Merci pour la transmission de vos connaissances avec beaucoup de gentillesse et de bonne humeur.

Au Centre d'Investigation Clinique de l'hôpital Bichat

A Yolande Costa de Beauregard et Mariama Nouroudine,

Merci pour la collecte des données et avoir contribué à la réussite de mon projet.

A tous mes chefs de clinique/assistant/PH et Professeurs

Pour avoir contribué à ma formation

Au bloc de Fort-de-France : Dr Lebrun, Dr Tissier, Dr Egarnes, Dr Kindler, et toute l'équipe d'IADE pour m'avoir formé aux premiers gestes d'anesthésie.

A la réanimation de Fort-de-France : Dr Valentino, Dr Medhaoui, Dr Chabartier, Shazima, Gwenolé, Marie, Ronan, Jean-François.

Au bloc de Pointe-à-Pitre : Natasha, Zac, Pascale, Valérie, Florent, Nicolas, merci d'avoir assuré une formation même pendant les temps difficiles.

A la réanimation chirurgicale de l'hôpital Saint-Louis : Pr Legrand, Mourad, Maité, Maxime, François, Marion, Lyse.

Au bloc de l'hôpital Kremlin-Bicêtre : Pr Duranteau, Pr Benhamou, Dr Zetlaoui, Dr Bruyere, Laurent, PA, Viridiana, Nejla, Yannis.

A la réanimation médicale de l'hôpital Cochin : Pr Mira, Pr Chiche, Pr Pene, Pr Cariou, Guillaume, Pierre, Paul, Elodie, Albert, Ariane.

A mes co-internes,

Pour avoir contribué à mon épanouissement professionnel et personnel,
Mathieu, Marie, Serge, JB, Jeremy, Eléonore, Annuella, Léandre, Eva, Juliette, Célia, Hugo,
Thomas, Margaux, Quentin, Benoit, Alice, Amaury, Gaëlle, Morgane, Vincent, Tristan,
Nicolas, Pierre, Paul, Swan, Thibaud, Yassine, Morgan, Ariane, Mohamed.

A toutes mes belles rencontres au cours de ces études et à tous ceux qui ont fait le déplacement pour me soutenir aujourd'hui.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	2
REMERCIEMENTS.....	8
TABLE DES MATIERES.....	13
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
RESUME.....	17
PREMIERE PARTIE : POSITION DU PROBLEME.....	19
1. Définition.....	20
1.1. Le saignement excessif.....	20
1.2. Facteurs de saignement en chirurgie cardiaque.....	21
1.2.1. Liés au patient.....	21
1.2.1.1. La double antiagrégation plaquettaire.....	21
1.2.1.2. Les anticoagulants.....	22
1.2.1.3. Troubles de l'hémostase pré-opératoire.....	22
1.2.1.4. Autres facteurs de risques.....	23
1.2.2. Liés à l'intervention.....	23
1.2.2.1. Le type de chirurgie.....	23
1.2.2.2. La chirurgie redux.....	23
1.2.2.3. La chirurgie urgente.....	23
1.2.2.4. L'hypothermie per-CEC.....	24
1.2.3. Liés à la circulation extracorporelle.....	24
1.2.3.1. L'hémodilution.....	24
1.2.3.2. L'activation de l'hémostase.....	24
2.Objectifs de l'étude.....	26
DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE.....	27

1. Méthodes.....	27
1.1. Population étudiée.....	27
1.2. Recueil des données.....	29
1.3. Critères de Jugement.....	29
1.4. Modalités de l'anticoagulation per-opérateur.....	30
1.5. Algorithmes transfusionnels de transfusion.....	30
1.6. Administration des antifibrinolytiques.....	31
1.7. Ethique et réglementation.....	31
1.8. Analyse Statistique.....	32
2. Résultats.....	32
3. Discussion.....	45
3.1. Saignement post-opérateur.....	46
3.2. Posologie de l'aprotinine	47
3.3. Epargne transfusionnelle	48
3.4. Complications post-opératoires	48
3.5. Limites de l'étude.....	50
CONCLUSION.....	51
BIBLIOGRAPHIE.....	52
ANNEXES.....	56
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	63
DEMANDE D'IMPRIMATUR.....	64
RESUME.....	65

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques pré-opératoires des patients	35
<u>Tableau 2</u> : Données biologiques pré-opératoires	35
<u>Tableau 3</u> : Données chirurgicales	36
<u>Tableau 4</u> : Critères de jugement principal et secondaires	37
<u>Tableau 5</u> : Transfusion des produits sanguins labiles	38
<u>Tableau 6</u> : Analyse du groupe Catégorie 1 : PAC sous DAP.....	39
<u>Figure 1</u> : Diagramme de flux	41
<u>Figure 2</u> : Saignement recueilli par les drains thoraciques à 12 et 24 heures.....	42
<u>Figure 3</u> : Evolution de la créatinine médiane avec IC à 95% au cours du temps.	43
<u>Figure 4</u> : Classification UDPB des groupes Aprotinine et Acide Tranexamique.....	44
<u>Annexe 1</u> : Classification Universal Definition for Perioperative Bleeding, UDPB	56
<u>Annexe 2</u> : Récépissé Déclaration auprès de la CNIL – Groupe Aprotinine.....	57
<u>Annexe 3</u> : Récépissé Déclaration auprès de la CNIL – Groupe Acide Tranexamique.....	58
<u>Annexe 4</u> : Autorisation du Comité d’Evaluation de l’Ethique des projets de Recherche Biomédicale – Groupe Acide Tranexamique.....	59
<u>Annexe 5</u> : Accord du Comité de Protection des Personnes.....	60

LISTE DES ABREVIATIONS

ACT : Temps de Coagulation Activé

ADP : Adénosine DiPhosphate

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AP : Aprotinine

ARCOTHOVA : Association des Anesthésistes-Réanimateurs en Chirurgie Cardio-Vasculaire et Thoracique

AT : Acide Tranexamique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BART : Blood Conservation Using Antifibrinolytics in Randomised Trial

CEC : Circulation Extra corporelle

CGR : Concentrés de Globules Rouges

CP : Concentré Plaquettaire

DAP : Double Anti agrégation Plaquettaire

E-CABG : European Coronary Artery Bypass Graft

IDM : Infarctus du Myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

LVAD : Left Ventricular Assist Device

PAC : Pontage Aorto Coronarien

PDS : Produit dérivé du Sang

PFC : Plasma Frais Congelé

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSL : Produit Sanguin Labile

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

TCA : Temps de Céphaline avec activateur

TP : Taux de Prothrombine

UPDB : Universal Definition for Perioperative Bleeding

RESUME

Introduction

L'acide tranexamique (AT) et l'aprotinine (AP) ont montré leur efficacité en chirurgie cardiaque pour réduire le saignement post-opératoire mais en 2008 l'autorisation de mise sur le marché de l'AP a été suspendue en raison d'un risque potentiel de surmortalité.

En 2014 l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a autorisé l'AP pour les patients bénéficiant d'un « pontage aorto coronarien isolé sous circulation extra corporelle à haut risque hémorragique » sous condition de recueil des données dans un registre européen.

Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer si, dans la chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique, l'AP permet une diminution du saignement post-opératoire et du recours à la transfusion par rapport à l'AT.

Méthodes

Etude rétrospective monocentrique de type cas-témoin de Mai 2014 à Mars 2020. Après accord du CPP, 182 patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque avec CEC à haut risque hémorragique ont été inclus et répartis en groupe cas AP (N=91) et groupe contrôle AT (N=91) appariés sur l'âge, le sexe et le type de chirurgie.

Le critère de jugement principal était le saignement dans les drains thoraciques à 24 heures. Les critères de jugement secondaires étaient : le saignement dans les drains thoraciques à 12 heures ; la transfusion de produits sanguins labiles (PSL) per-opératoire et produits dérivés du sang (PDS) à 48 heures et à 7 jours ; la nécessité d'une reprise chirurgicale pour saignement ; la mortalité intra hospitalière ; la survenue d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde ou d'une insuffisance rénale aigue (IRA).

Résultats

Un total de 182 patients ayant reçu soit l'AP (n = 91) soit l'AT (n = 91) entre Mai 2014 et Mars 2020 ont été inclus. Le saignement dans les drains thoraciques à H24 n'était pas significativement différent entre le groupe AP et le groupe AT respectivement : 665 [480 - 1070] vs 690 [540 – 960] mL (médiane [interquartile]) (p = 0,649) sans différence sur la transfusion post-opératoire de PSL. Le saignement à H12 était diminué dans le groupe AP par rapport au groupe AT (390 [300 – 575] vs 510 [375 – 765] mL ; p = 0,007) avec une diminution du taux d'exposition aux PSL/PDS à 48 heures (52,7 vs 68,7 % ; p = 0,046). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de mortalité, de recours à l'épuration extra-rénale, de reprise chirurgicale pour saignement, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde.

Conclusion

Chez les patients à risque hémorragique élevé, l'utilisation de l'AP, par rapport à l'AT, n'est pas associée à une diminution significative du saignement ni des besoins transfusionnels en post-opératoire. Néanmoins, son utilisation est associée à une diminution du taux d'exposition à un PSL et/ou PDS à 48 heures.

Mots clés

Acide Tranexamique, Aprotinine, Chirurgie cardiaque adulte, Circulation Extra Corporelle
Saignement post-opératoire, Transfusion

PREMIERE PARTIE : POSITION DU PROBLEME

La chirurgie cardiaque est une chirurgie à haut risque de saignement tout comme la chirurgie orthopédique, la chirurgie hépatique et les urgences obstétricales. En effet, entre 40 et 90 % des patients en chirurgie cardiaque reçoivent une transfusion de sang allogénique (1).

Le saignement est une préoccupation majeure des cliniciens avec un impact important sur le pronostic des patients car l'anémie, la transfusion de produits sanguins labiles (PSL) et la nécessité d'une reprise chirurgicale pour saignement sont associés à une augmentation de la morbi-mortalité (2,3).

Les stratégies d'épargne transfusionnelle jouent un rôle prépondérant dans la gestion péri-opératoire des patients. Parmi celles-ci, l'utilisation prophylactique des agents anti-fibrinolytiques pour la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle (CEC) occupe une place importante(4,5).

Deux principaux agents anti fibrinolytiques ont montré leur efficacité en chirurgie cardiaque : l'acide tranexamique (AT), un analogue de la lysine et l'aprotinine (AP), un inhibiteur de protéases.

L'utilisation des agents anti fibrinolytiques en chirurgie cardiaque a fait l'objet d'un grand nombre de publications, d'une part pour démontrer leur efficacité, les risques liés à leur utilisation et d'autre part pour les comparer soit à un placebo soit entre eux de façon à définir et encadrer une prescription raisonnée(6–8).

En 2008, l'AMM de l'AP a été suspendue en raison d'un sur risque de mortalité, de survenue d'insuffisance rénale et d'évènements thrombo-emboliques. L'étude BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in Randomised Trial) a précipité l'arrêt de la commercialisation de l'AP et a provoqué une vive polémique au sein de la communauté

médicale et scientifique (9). Après réévaluation de la balance bénéfique/risque du produit et en raison de biais méthodologiques de l'étude BART, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a autorisé la remise sur le marché de l'AP en 2014. Cette autorisation s'accompagne d'une indication limitée « aux patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous CEC à haut risque hémorragique » et de l'obligation de recueil des données des patients au sein d'un registre européen multicentrique (10). L'objectif de ce registre est de surveiller le mode d'utilisation et d'enregistrer les informations d'utilisation, de mesurer l'incidence des événements indésirables, d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques liés à l'utilisation de l'AP et enfin de surveiller l'adhérence aux recommandations émises dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Ce registre prévoit de recueillir les données d'au moins 12000 patients pour une période de 3 ans en Europe. La clôture du registre sera faite après l'accord du « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee » (PRAC). En France, les centres experts de chirurgie cardiaque autorisés ont intégré ce registre en 2018 et à ce jour environ 800 patients ont été inclus.

Le centre de chirurgie cardiaque de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard a intégré ce registre en 2019. L'objectif de cette étude est d'évaluer si chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique, l'AP permet une diminution du saignement post-opératoire et du recours à la transfusion par rapport à l'AT au sein d'un groupe contrôle.

1. Définition

1.1. Le saignement excessif

Les définitions d'un saignement excessif après une chirurgie cardiaque sont longtemps restées hétérogènes sur les trois principaux paramètres suivants : quantification des pertes sanguines, recours à la transfusion de PSL et nécessité d'une reprise chirurgicale.

Afin de s'affranchir de ces disparités, une définition universelle du saignement péri-opératoire en chirurgie cardiaque (Universal Definition for Perioperative Bleeding, UDPB) a été proposée

par un groupe d'expert en 2014 (11). Cette classification détermine 4 niveaux de saignement de faible à massif en se basant sur 9 critères per- et post-opératoires (Annexe 1).

De même, le score de sévérité de saignement European Coronary Artery Bypass Graft (E-CABG) (12) propose 4 niveaux de saignement en fonction du volume transfusé : grade 0, pas de transfusion ou 1 CGR maximum ; grade 1, transfusion de CP, PFC et/ou 2 à 4 unités de CGR ; grade 2, transfusion de 5 à 10 CGR et/ou reprise chirurgicale pour hémostase ; grade 3, transfusion de plus de 10 CGR.

Le saignement et la transfusion sont associés de façon indépendante à la mortalité et à la survenue de complications. L'usage de ces scores permet donc d'évaluer le saignement péri-opératoire et le recours transfusionnel comme un facteur pronostic, mais aussi comme un critère d'évaluation des stratégies d'épargne sanguine (13).

Il est important de souligner que toutes les définitions de saignement en chirurgie cardiaque sont fondées sur des « critères rétrospectifs » (saignement à H12 ou H24 post-opératoire) et sur le décompte des PSL, de produits dérivés du sang (PDS) et sur la reprise chirurgicale. La décision, en temps réel, de prescription/administration de PSL/PDS est fondée sur des facteurs de risque de saignement (identifiés en pré-opératoire) et sur une évaluation clinique de la situation, faite par chaque équipe médico-chirurgicale, en temps réel. C'est ce décalage entre l'évaluation du saignement en temps réel et les définitions à posteriori de l'importance du saignement qui explique, au moins en partie, l'hétérogénéité de prescription de PSL/PDS.

1.2. Facteurs de risques de saignement en chirurgie cardiaque

1.2.1. Liés au patient

1.2.1.1. La double anti-agrégation plaquettaire

La double anti-agrégation plaquettaire (DAP) est un élément essentiel du traitement chez le patient coronarien. Elle consiste en l'association de l'acide acétylsalicylique et d'un antagoniste des récepteurs à l'Adénosine DiPhosphate (ADP).

La poursuite de la DAP lors d'une chirurgie cardiaque augmente le risque de saignement, de transfusion et de reprise chirurgicale (14,15). Par conséquent, les sociétés savantes recommandent l'interruption de l'antagoniste des récepteurs à l'ADP les jours précédents l'intervention (4,16). Une stratégie d'arrêt ou de maintien de l'antagoniste des récepteurs à l'ADP doit être individualisée, dans le respect des recommandations actualisées et prenant en compte le rapport risque/bénéfice pour le patient coronarien devant subir une chirurgie de revascularisation programmée.

1.2.1.2. Les anticoagulants

Les antivitamines K et les anticoagulants oraux directs (AOD) doivent être arrêtés avant la chirurgie dans un délai variable selon la demi-vie de la molécule et la fonction rénale du patient. Là encore les recommandations Européennes et Françaises encadrent les modalités d'arrêt (4). Cependant comme pour toute chirurgie à haut risque hémorragique, les AOD sont d'un maniement plus complexe en situation d'urgence en raison de leur activité biologique complexe à monitorer et de la difficulté à reverser spécifiquement leur activité anticoagulante.

1.2.1.3. Troubles de l'hémostase pré-opératoire

Les anomalies du TP, du TCA sont peu prédictives du risque de saignement post-opératoire. A l'inverse, la présence d'une anémie, d'une thrombopénie et/ou d'une hypofibrinogénémie pré-opératoire sont associés à une augmentation du saignement.

Le fibrinogène joue un rôle essentiel dans la consolidation du caillot plaquettaire. Ainsi, une concentration de fibrinogène, mesurée en pré-opératoire, inférieure à 2,5 g/dL est indépendamment associé à une augmentation du saignement post-opératoire (17).

1.2.1.4. Autres facteurs de risques

Plusieurs études observationnelles ont également mis en évidence d'autres facteurs de risque liés aux patients tel que l'âge, un Indice de Masse Corporelle (IMC) bas et la présence d'une insuffisance rénale pré-opératoire (18).

1.2.2. Liés à l'intervention

1.2.2.1. Le type de chirurgie

Dans la littérature, les procédures complexes telles que la chirurgie de l'aorte ascendante et de la crosse aortique, un Pontage Aorto Coronarien (PAC) associé à un remplacement valvulaire, ou le remplacement de 2 ou 3 valves cardiaques sont des facteurs de risque de saignement (18,19).

1.2.2.2. La chirurgie redux

La chirurgie redux correspond à la réalisation d'une chirurgie chez un patient ayant déjà subi une intervention avec une ouverture péricardique. En raison d'une difficulté technique supplémentaire, d'une durée d'intervention plus longue, notamment liée aux adhérences péricardiques, la chirurgie redux augmente le risque hémorragique (18,20). Cette ré intervention concerne souvent des patients plus âgés, ayant plus de comorbidités et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité (21).

1.2.2.3. La chirurgie en urgence

Du fait de l'impossibilité d'anticiper l'arrêt d'un traitement influant sur l'hémostase, les chirurgies réalisées en urgence peuvent exposer le patient à un risque hémorragique. De plus elles correspondent souvent à des interventions complexes, longues. Toute chirurgie non élective est également retrouvée comme facteur de risque d'hémorragie en chirurgie cardiaque (18,20).

1.2.2.4. L'hypothermie per-CEC

L'hypothermie modérée présente des avantages et est notamment utilisée pour la protection myocardique et cérébrale avec une diminution de la consommation tissulaire en oxygène. Mais par ses effets sur la fonction plaquettaire et la cascade de coagulation, elle est associée à une augmentation du risque hémorragique et du risque de reprise chirurgicale (22).

1.2.3. Liés à la circulation extracorporelle

1.2.3.1. L'hémodilution

La chirurgie cardiaque avec CEC est associée à des apports hydriques importants. Ils sont dus au liquide d'amorçage de la CEC, appelé « priming », correspondant à l'espace mort du circuit et du réservoir. S'ajoutent les apports hydrosodés nécessaires pour compenser les pertes sanguines et maintenir une précharge cardiaque suffisante. L'ensemble de ces apports hydriques va être à l'origine d'une anémie d'hémodilution. Les facteurs de coagulation diminuent de manière proportionnelle à la dilution. Ainsi, l'hémodilution entraîne une coagulopathie par une diminution de la concentration des facteurs de coagulation et de l'activation des plaquettes.

1.2.3.2. L'activation de l'hémostase

L'activation de l'hémostase est due à l'interaction du sang avec les surfaces non biologiques du circuit de CEC. Le contact entre le sang et les surfaces étrangères déclenche l'adsorption de fibrinogène et donc la diminution de sa concentration plasmatique.

Les variations de flux sanguins, les aspirations dans le champ opératoire, le passage du sang dans la CEC provoquent des lésions des éléments sanguins, un stress rendant les plaquettes résiduelles inaptées pour assurer leur rôle d'hémostase (23).

Le contact entre le sang et la surface non biologique du circuit de CEC va également activer la voie intrinsèque de la coagulation via l'activation du facteur XII, aboutissant ainsi à la formation de thrombine.

Simultanément, l'activation du facteur XII active la fibrinolyse via l'activation de la kallikréine. La kallikréine active la bradykinine induisant la sécrétion d'activateur tissulaire du plasminogène t-PA, un des catalyseurs de la transformation de plasminogène en plasmine. Celle-ci va détruire la fibrine formée par la cascade la coagulation (24).

Cette activation à la fois de la coagulation et de la fibrinolyse est d'autant plus importante que la durée de la CEC est longue (18).

Dans ce contexte, toutes les stratégies d'épargne transfusionnelle doivent être mises en œuvre pour limiter les besoins transfusionnels. Parmi ces stratégies, outre l'optimisation de la concentration de l'hémoglobine pré-opératoire, la mise en place d'un algorithme transfusionnel rigoureux, l'optimisation des pertes sanguines per-opératoire, l'utilisation des agents anti fibrinolytiques est une pratique largement répandue et étudiée (4,5). Cependant, la pertinence de la réintroduction de l'AP dans la stratégie thérapeutique reste encore largement débattue et nécessite des preuves tangibles de son innocuité et de son efficacité par rapport aux autres anti-fibrinolytiques, particulièrement l'AT.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si, dans l'indication d'une chirurgie à haut risque hémorragique, l'AP par rapport à l'AT permet une diminution du saignement dans les 24 premières heures post-opératoires.

Les objectifs secondaires sont la mesure du recours à la transfusion de PSL et/ou PDS en post-opératoire, l'incidence de reprise chirurgicale pour saignement persistant, la survenue d'une insuffisance rénale, la survenue d'évènements thrombo-emboliques, la durée de séjour en réanimation et la mortalité intra hospitalière.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE

1. Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, comparative, monocentrique de type cas-témoin réalisée à l'hôpital Bichat Claude-Bernard.

1.1. Population étudiée

Critères d'inclusion :

- Age \geq 18ans
- Opéré d'une chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique sous CEC :
 - o Pontages coronariens avec double prélèvement mammaire sous DAP
 - o Transplantation cardiaque
 - o Endocardite infectieuse aigue
 - o Dissection aortique aigue de type A
 - o Cœur artificiel / Left Ventricular Assist Device (LVAD) avec CEC
 - o Chirurgie combinée (valve+pontage ou plusieurs valves)
 - o Chirurgie de l'aorte ascendante
 - o Chirurgie redux

Critères de non inclusion :

- Patients < 18 ans
- Chirurgie cardiaque à cœur battant
- Patient ne recevant aucun anti-fibrinolytique
- Patients s'opposant à l'exploitation de leurs données
- Patients ne répondant pas aux critères d'inclusion ci-dessus
- Patients présentant une allergie connue à l'AP
- Patients exposés à l'AP dans l'année précédant leur inclusion

- Patients privés de liberté par une décision judiciaire ou administrative

Groupe Aprotinine :

Les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique avec CEC ont été inclus prospectivement entre Octobre 2019 à Mars 2020 selon le protocole « Nordic Aprotinin Patient Registry – “Etude non interventionnelle, post-AMM, de sécurité, sur le mode d'utilisation de l'aprotinine ». L'AP a été administrée selon les recommandations nationales (avis d'experts) définies par l'Association des Anesthésistes-Réanimateurs en Chirurgie Cardio-Vasculaire et Thoracique (ARCOTHOVA) et s'appliquant à l'ensemble des centres investigateurs français participant au registre (25). Ces indications étant définies comme :

Catégorie 1 : PAC isolé sous DAP.

Catégorie 2 : Chirurgie à haut risque hémorragique comprenant, la chirurgie redux, l'endocardite infectieuse, la chirurgie de l'aorte thoracique, la greffe cardiaque, la chirurgie combinée (valve + pontage).

Groupe Acide Tranexamique :

Les patients du groupe AT ont été inclus rétrospectivement après appariement sur l'âge, le sexe, l'EuroSCORE II et le type de chirurgie. Les données des patients du groupe AT sont issues de la base de données institutionnelle de chirurgie cardiaque « Cardiobase ». La base de données collige 52 variables réparties en 33 variables pré-opératoires, 10 variables liées à la chirurgie et 9 variables post-opératoires. Pour tous les patients des groupes AP et AT, les données manquantes dans Cardiobase ont été recueillies via le système d'information médicale de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Orbis ®, les dossiers d'anesthésie et si besoin, les dossiers des archives de l'hôpital. Les données de la transfusion ont été vérifiées grâce aux données de l'Etablissement Français du Sang pour être exhaustives.

1.2. Recueil des données

Nous avons recueilli les données démographiques des patients (âge, sexe, IMC), les principaux antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires, les facteurs de risque de mortalité en chirurgie cardiaque utilisés dans l'EuroSCORE II (21), les facteurs de risque hémorragique (traitement anticoagulant pré-opératoire, l'existence d'une DAP), les données biologiques courantes.

Ont également été relevées les données per-opératoires : type de chirurgie, durée de la CEC, durée de la chirurgie, dose administrée d'héparine et de protamine, dose administrée d'anti fibrinolytique, Temps de Coagulation Activé et saignement per-opératoire.

Ont été recueillies en post-opératoire les données relatives au saignement et à la survenue d'évènements secondaires tels que l'insuffisance rénale aiguë, la survenue d'accident vasculaire cérébral (AVC) et la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM). Ont également été recueillis la mortalité intra hospitalière, la durée d'hospitalisation en réanimation, la nécessité d'une ventilation mécanique pendant plus de 48 heures et la nécessité d'un support en catécholamines pendant plus de 24 heures.

1.3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le saignement post-opératoire à 24 heures évalué par le recueil des drains thoraciques.

Les critères de jugements secondaires étaient :

- Le saignement post-opératoire à 12 heures.
- Le recours aux PSL(Concentrés de Globules Rouges CGR, Plasma Frais Congelé PFC, Concentré Plaquettaire CP) et PDS en per-opératoire, à 48 heures et à 7 jours.
- Le saignement évalué selon les critères établis par l'UDPB.
- La nécessité d'une reprise chirurgicale au cours des 24 premières heures.

- La survenue d'une insuffisance rénale aigue évaluée par la classification KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), l'évolution de la créatinémie post-opératoire et le recours à une épuration extra-rénale.
- La nécessité de ventilation mécanique pendant plus de 48 heures.
- La nécessité d'un support en catécholamines pendant plus de 24 heures.
- La survenue d'AVC au cours des 48 premières heures définie par la survenue d'un déficit focal de plus de 24 heures.
- La survenue d'IDM définie par l'apparition d'une onde Q de nécrose ou la réalisation d'une coronarographie devant une suspicion d'infarctus retrouvant une occlusion coronaire.
- La durée du séjour en réanimation et la durée totale d'hospitalisation
- La mortalité intra hospitalière.

1.4. Modalités de l'anticoagulation per-opératoire

Après incision, le temps de coagulation activé (ACT) de référence du patient était mesuré par l'appareil Hemochron® Jr II. Avant la canulation aortique, une dose initiale d'héparine de 300 UI/kg était administrée pour obtenir un ACT supérieur à 400 secondes. Ce niveau était maintenu par une titration en héparine (bolus de 5000-10.000 UI) durant la CEC. La neutralisation de l'héparine après l'arrêt de la CEC était réalisée par le sulfate de protamine (0,8 à 1UI par UI d'héparine administré en per-opératoire). Une dose complémentaire de protamine pouvait être administrée en cas d'ACT supérieur à 15% de l'ACT de référence.

1.5. Modalités de transfusion

Les critères de recours à l'utilisation de PSL étaient ceux classiquement recommandés dans les sociétés savantes européennes et américaines(4,5).

- Transfusion de CGR si Hb < 7g/dL

- Transfusion de CP si numération plaquettaire < 100 G/L ou si persistance d'un saignement sous antiagrégation plaquettaire.
- Transfusion de PFC si INR > 1,5
- Administration de concentré de fibrinogène si concentration plasmatique de fibrinogène < 1,5-2 g/L

1.6. Administration des antifibrinolytiques

Les patients du groupe AP recevaient par voie intraveineuse une dose test de 10 000 UI puis une dose de charge 1 million d'UIK après l'induction anesthésique, poursuivie par une dose d'entretien continue de 250 000 UIK/h. Une dose supplémentaire de 1 million UI était injectée lors de l'initiation de la CEC.

Les patients du groupe AT recevaient par voie intraveineuse une dose de charge de 20 mg/kg après l'induction anesthésique, poursuivie par une dose d'entretien continue de 2mg/kg/h. Une dose supplémentaire de 500 mg était injectée lors de l'initiation de la CEC.

1.7. Ethique et réglementation

Groupe AP

Tous les patients du groupe AP ont reçu une information selon le protocole « Nordic Aprotinin Patient Registry – “Etude non interventionnelle, post-AMM, de sécurité, sur le mode d'utilisation de l'aprotinine ». Ce registre a fait l'objet de l'accord du Comité de Protection des Personnes-Ouest V-Rennes (Numéro d'enregistrement : 2017-A01297-46) et d'une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL Numéro 2064293) (Annexe 2).

Groupe AT

Les données des patients du groupe AT sont issues de la base de données institutionnelle de chirurgie cardiaque « Cardiobase » ayant fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL Numéro 1865399), d'une autorisation du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) ainsi qu'une autorisation du Comité d'Evaluation de l'Ethique des projets de Recherche Biomédicale (CEERB Paris Nord IRB00006477) (Annexe 3).

1.8. Analyse statistique

Les données quantitatives sont rapportées en médiane et écart interquartile (IQR 25 ; 75 percentiles) et ont été comparées par un test de Mann–Whitney U test. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et en pourcentage et ont été comparées par un test exact de Fischer ou par un test du Xi selon la taille des groupes. Les statistiques furent réalisées sur le Logiciel SPSS 21 (IBM Armonk, New York, USA). Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

2. Résultats

Quatre-vingt-onze patients ont été inclus dans le groupe AP et ont été appariés en un pour un à 91 patients du groupe AT.

Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe AP versus AT concernant les caractéristiques pré-opératoires des patients (Tableau 1), sauf pour le nombre de patients arrivant sous ventilation mécanique au moment de la chirurgie dans le groupe AP (15,4% vs 9,9%) alors que l'EuroSCORE II n'était pas significativement différent.

Les paramètres biologiques pré-opératoires (Tableau 2) étaient également comparables entre les deux groupes.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le type de chirurgie, la durée de CEC et la durée de chirurgie.

Trente-cinq % des patients ont eu un PAC avec double prélèvement mammaire et DAP, qui est l'indication de l'Autorisation de Mise sur le Marché validée (AMM) par l'ANSM.

Il n'y avait pas de différence significative dans le saignement dans les drains thoraciques à 24 heures entre les deux groupes (665 [480 - 1070] vs 690 [540 - 960] mL ; $p = 0,649$). Le saignement dans les drains thoraciques à H12 était significativement plus bas dans le groupe AP par rapport au groupe AT (390 [300 - 575] vs 510 [375 - 765] mL ; $p = 0,007$) (Tableau 4/ Figure 2)

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant la nécessité d'une reprise chirurgicale pour saignement (13,2 % vs 14,2% ; $p = 0,853$).

Concernant la transfusion de PSL, le recours à la transfusion plaquettaire peropératoire était significativement plus bas dans le groupe AP (5,6 vs 13,4 % ; $p = 0,046$). Le recours à la transfusion de PFC à 48 heures était également plus bas dans le groupe AP (13,3 vs 27% ; $p = 0,027$). Cette différence n'était pas retrouvée sur la transfusion à 7 jours. Dans l'ensemble, la proportion de patients ayant reçu un PDS et/ou PSL entre le début de l'opération et les 48 premières heures était plus faible dans le groupe AP (52,7 vs 58,7 % ; $p = 0,048$). L'évaluation du saignement par l'UDPB retrouvait des proportions similaires entre les deux groupes (Figure 3).

L'évolution de la créatinémie était similaire dans les deux groupes jusqu'à 7 jours (Figure 2). La proportion de patients ayant recours à l'épuration extra-rénale (KDIGO 3) n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Il n'y avait pas une surmortalité dans le groupe AP par rapport au groupe AT (11 vs 14,3 % ; $p = 0,656$)

Trois AVC sont survenus dans le groupe AT contre 2 dans le groupe AP. Un seul IDM lié à une plicature du pontage est survenu dans le groupe AP. Aucune réaction anaphylactique n'a été observée dans les deux groupes.

La durée du séjour en réanimation était similaire entre les deux groupes.

Analyse du sous-groupe PAC sous DAP :

Concernant les patients inclus dans l'étude selon l'indication de l'AMM de l'ANSM, aucune différence n'a été mise en évidence sur le saignement à 12 et 24 heures et l'incidence de transfusion de PSL (Tableau 6).

Tableau 1. Caractéristiques pré-opératoires des patients

	Aprotinine	Acide Tranexamique	Valeur
	(N = 91)	(N =91)	p
Age, années	62 (51 – 70)	61 (52 – 69)	0,973
Sexe masculin, nombre (%)	70 (76,9)	67 (73,6)	0,731
IMC, kg/m²	26.3 (23,5 – 29)	26 (23,8 – 29,4)	0,782
EuroSCORE II	4,38 (1,5 – 10)	4 (1,9 – 10,8)	0,978
Inotropes, nombre (%)	14 (15,4)	9 (9,9)	0,405
ECMO, nombre (%)	9 (9,9)	5 (5,5)	0,808
Ventilation mécanique, nombre (%)	14 (15,4)	5 (5,5)	0,05

Tableau 2. Données biologiques pré-opératoires

	Aprotinine	Acide Tranexamique	Valeur
	(N = 91)	(N =91)	p
Concentration d'hémoglobine, g/dL	13 (11 - 14)	14.3 (10,8 – 15)	0,290
Numération plaquettaire, x10⁶/L	200 (153 – 253)	204 (172 - 261)	0,390
Taux de Prothrombine, %	88 (72,8 – 95)	89 (74 - 95)	0,643
Créatinémie, μmol/L	97 (77 - 115)	96,5 (75 – 123,8)	0,710

Tableau 3. Données chirurgicales

	Aprotinine	Acide Tranexamique	Valeur
	(N = 91)	(N = 91)	p
Procédure Non urgente, (%)	33 (36,3)	28 (31,5)	0,530
Chirurgie Redux, (%)	26 (28,6)	29 (31,9)	0,747
Endocardite, (%)	13 (14,3)	11 (12,1)	0,827
PAC sous DAP (%)	32 (35,2)	32 (35,2)	1
Dissection Aortique, (%)	11 (12,1)	12 (13,2)	0,823
Greffe Cardiaque, (%)	13 (14,3)	13 (14,3)	1
Chirurgie Combinée, (%)	15 (16,5)	19 (20,9)	0,569
Chirurgie Aortique, (%)	22 (24,2)	24 (26,4)	0,865
Durée de la CEC, min	86,5 (55 - 173)	85 (49 - 146)	0,627
Durée de la chirurgie, min	220 (184 - 295)	211 (180 - 270)	0,228
Dose d'héparine, x10³UI	29 (25 - 33)	30,5 (26,3 – 35)	0,032
Protamine, x10³UAH	30 (26 - 36)	31 (26,2 – 35)	0,866
ACT minimum, (secondes)	446 (411,5 – 524)	435 (400 – 468,8)	0,088

Tableau 4. Critères de jugement principal et secondaires

	Aprotinine	Acide Tranexamique	Valeur p
	(N = 91)	(N =91)	
Saignement dans les drains thoraciques à 24h, mL	665 (480 – 1070)	690 (540 – 960)	0,649
Saignement dans les drains thoraciques à 12h, mL	390 (300 – 575)	510 (375 – 765)	0,007
Reprise chirurgicale pour saignement, (%)	12 (13,2)	13 (14,2)	0,853
Mortalité intra hospitalière, (%)	10 (11)	13 (14,3)	0,656
Survenue d'une insuffisance rénale			
KDIGO 0	59 (70,2)	49 (55,7)	0,059
KDIGO 1	8 (9,5)	25 (28,4)	0,002
KDIGO 2	4 (4,8)	2 (2,3)	0,682
KDIGO 3	13 (15,5)	12 (13,6)	0,829
Durée d'hospitalisation en réanimation, jours	5 (2 – 9)	6 (2 – 11)	0,278
Utilisation de catécholamines supérieure à 24 heures, (%)	44 (48,9)	43 (47,8)	0,882
Ventilation mécanique supérieure à 48 heures, (%)	28 (31,3)	30 (33)	0,578
UDPB			
UDPB 0	41 (45,1)	39 (42,9)	0,881
UDPB 1	1 (1,1)	5 (5,5)	0,211
UDPB 2	31 (34,1)	29 (31,9)	0,875
UDPB 3	8 (8,8)	9 (9,9)	0,799
UDPB 4	8 (8,8)	8 (8,8)	1

Tableau 5. Transfusion des produits sanguins labiles

	Aprotinine (N = 91)	Acide Tranexamique (N =91)	Valeur p
Proportion de transfusion de PSL et de PDS per-opératoire, (%)			
Concentrés de Globules Rouges	28 (30,8)	38 (42,2)	0,124
Concentrés Plaquettaires	5 (5,6)	13 (14,4)	0,046
Plasma Frais Congelés	29 (32,2)	31 (34,4)	0,874
Concentrés de Fibrinogène	31 (34,1)	28 (31,8)	0,754
Proportion de transfusion de PSL et de PDS dans les 48 heures post-opératoires, (%)			
Concentrés de Globules Rouges	21 (23,3)	25 (27,5)	0,609
Concentrés Plaquettaires	18 (20)	29 (31,9)	0,090
Plasma Frais Congelés	12 (13,3)	24 (27)	0,026
Concentrés de Fibrinogène	15 (16,5)	17 (19,5)	0,697
Proportion de transfusion de PSL et de PDS dans les 7 jours post- opératoires, (%)			
Concentrés de Globules Rouges	32 (35,6)	35 (38,5)	0,759
Concentrés Plaquettaires	22 (24,4)	29 (31,9)	0,322
Plasma Frais Congelés	15 (16,7)	26 (28,6)	0,075
Concentrés de Fibrinogène	16 (17,8)	20 (22,5)	0,461
Proportion de patients transfusés de PSL et de PDS à 48 heures (per + post-opératoire), (%)			
Concentrés de Globules Rouges	38 (41,8)	49 (53,8)	0,137
Concentrés Plaquettaires	40 (43,9)	44 (48,3)	0,656
Plasma Frais Congelés	34 (37,4)	39 (42,9)	0,545
Concentrés de Fibrinogène	37 (40,6)	33 (36,3)	0,647

Tableau 6. Analyse du groupe Catégorie 1 : PAC sous DAP

	Aprotinine (N = 32)	Acide Tranexamique (N =32)	Valeur p
Saignement dans les drains thoraciques à 24h, mL	702 (602 - 1183)	675 (528 - 800)	0,143
Saignement dans les drains thoraciques à 12h, mL	440 (330 - 590)	500 (461 – 617)	0,349
Proportion de transfusion de PSL et de PDS dans les 7 jours post-opératoires, (%)			
Concentrés de Globules Rouges	6 (18,8)	6 (18,8)	0,751
Concentrés Plaquettaires	6 (18,8)	9 (28,1)	0,556
Plasma Frais Congelés	1 (3,1)	1 (28,6)	1
Concentrés de Fibrinogène	4 (12,5)	4 (12,5)	1
Reprise chirurgicale pour saignement, (%)	2 (6,25)	0	0,151
Mortalité intra hospitalière, (%)	2 (6,25)	0	0,151

Figure 1. Diagramme de flux

Figure 2. Saignement recueilli par les drains thoraciques à 12 et 24 heures.

* : $p < 0,05$ versus Acide Tranexamique

Figure 3. Evolution de la créatinine médiane avec IC à 95% au cours du temps.

Figure 4. Classification UDPB des groupes Aprotinine et Acide Tranexamique

Figure 1.

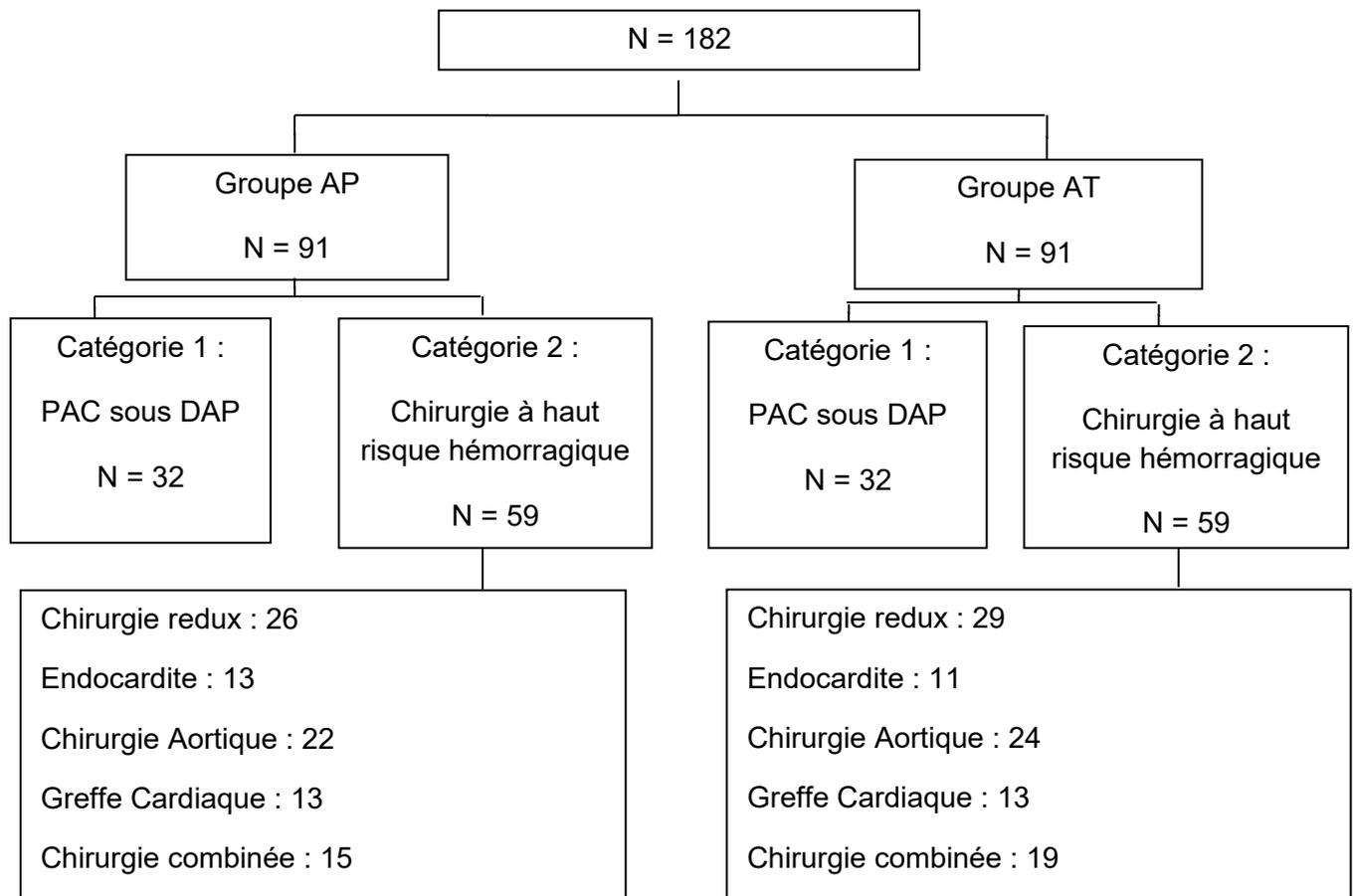


Figure 2.

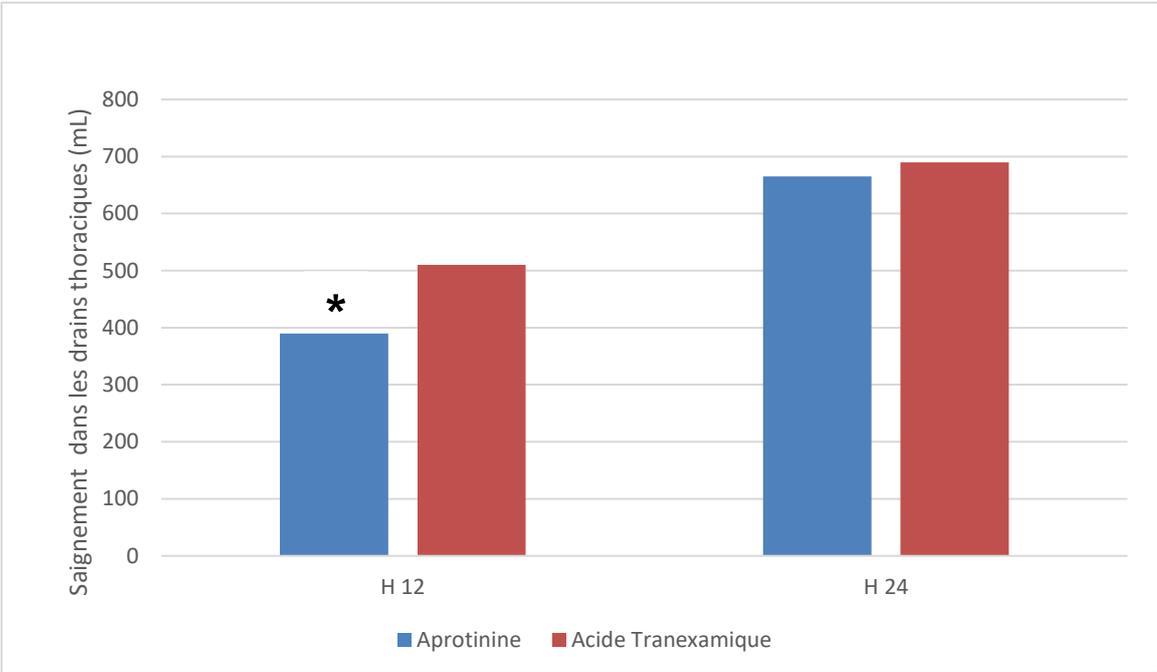


Figure 3.

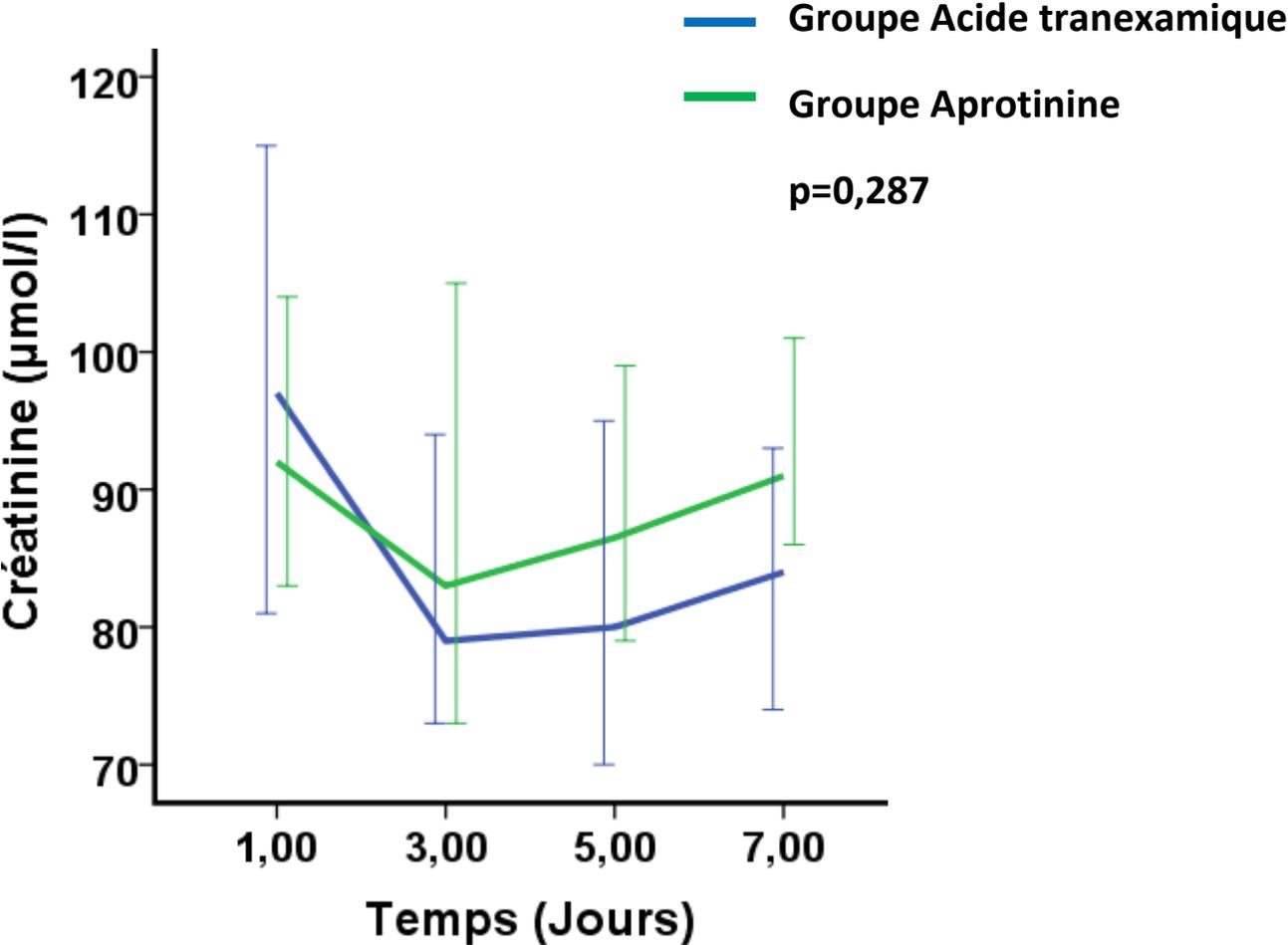
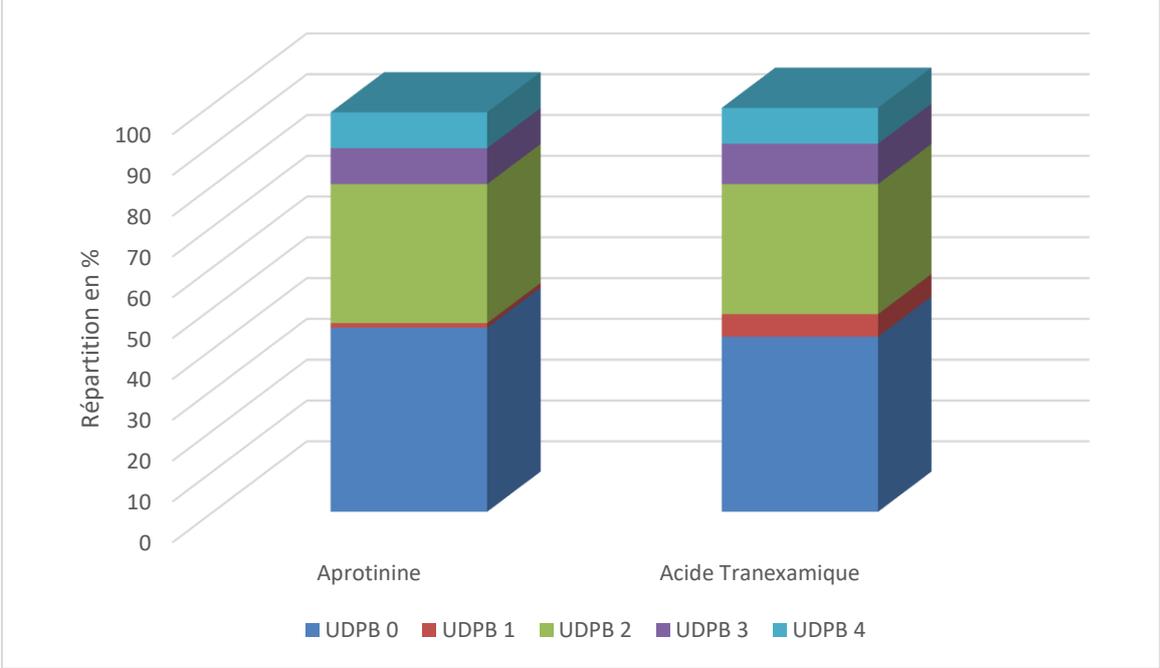


Figure 4.



3. Discussion

Les principaux résultats de cette étude comparant l'utilisation de l'AP à l'AT en chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique sont :

- (1) L'utilisation de l'AP n'est pas associée à une diminution significative du saignement au cours des 24 premières heures post-opératoires.
- (2) L'utilisation de l'AP ne permet pas de réduire la proportion de patients bénéficiant de la transfusion de PSL et/ou des PDS au cours de l'hospitalisation post-opératoire jusqu'à J7.
- (3) Une réduction du saignement est néanmoins retrouvée sur les 12 premières heures, associée à une diminution du recours à la transfusion de CP en per-opératoire et de l'exposition à des PSL et/ou des PDS à 48 heures.
- (4) L'utilisation de l'AP ne diminue pas l'incidence des reprises chirurgicales pour hémostase ni la durée de séjour en réanimation.
- (5) Aucune augmentation du risque d'insuffisance rénale, d'évènements thromboemboliques ou de mortalité intra hospitalière dans le groupe AP mais ces résultats sont à interpréter en tenant compte du manque de puissance statistique de l'étude.

L'utilisation des agents anti fibrinolytiques en chirurgie cardiaque a démontré son efficacité dans un grand nombre d'études en les comparant soit à un placebo soit entre eux (6–8). L'indication de l'AP a été limitée depuis sa réintroduction en 2014 « aux patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous CEC à haut risque hémorragique » avec l'obligation de recueil des données des patients au sein d'un registre européen multicentrique. A notre connaissance, notre étude est la première depuis sa réintroduction comparant son efficacité et son innocuité par rapport aux autres anti-fibrinolytiques, particulièrement l'AT dans la chirurgie à haut risque hémorragique.

3.1. Saignement post-opératoire

Dans notre étude, l'AP était associée à une diminution significative du saignement à 12 heures mais cet effet n'était pas retrouvé à 24 heures. Cette efficacité par rapport à l'AT, qui reste donc modérée dans notre étude, est également rapportée dans de nombreuses études, essentiellement concernant la chirurgie coronarienne isolée. La méta analyse menée par Henry DA et *al.* (6) reprenant 252 études retrouvait un léger bénéfice de l'AP par rapport à l'AT sur l'incidence de transfusion de CGR (RR = 0,61 [0,53 – 0,70]) et sur la nécessité d'une reprise chirurgicale pour saignement (RR = 0,69, [0,51 - 0,93]), toutes chirurgies cardiaques confondues.

Dans la chirurgie à risque hémorragique élevée, l'AP a en effet démontré son efficacité sur le saignement chez les patients bénéficiant d'une chirurgie coronaire isolée sous DAP (26–28). De même, l'étude française rétrospective de Deloge et *al.* (8) menée sur les données 2496 patients retrouvait une diminution du saignement à la 24ème heure post-opératoire ainsi qu'une diminution du recours à la transfusion en per-opératoire dans le groupe AP.

Dans les autres indications de chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique, l'étude BART de Fergusson *et al.* (9) incluant 2330 patients retrouvait une diminution modérée du risque de saignement massif dans la chirurgie à haut risque hémorragique dans le groupe AP par rapport au groupe AT (RR = 0,79, [0,59 – 1,05]) mais également une augmentation de la mortalité dans le groupe AP. L'étude rétrospective de Karkouti *et al.* (29) retrouvait également une diminution probable du risque de saignement massif dans le groupe AP uniquement chez les patients à risque chirurgical élevé (RR = 0,7, [CI 0,4–1,04]). La méta analyse de Meybohm *et al.* (30) reprenant notamment ces deux dernières études concluait à ces mêmes résultats.

Il est intéressant de noter que dans notre série, seulement environ 16% des patients ont présenté un saignement sévère ou massif défini selon la classe 3 et 4 de l'Universal Definition of Perioperative Bleeding (UDPB) suggérant une nécessité de cibler encore plus spécifiquement les situations à risque.

3.2. Posologie de l'AP

Trois posologies sont classiquement décrites dans la littérature chez l'adulte(31). La posologie dite « forte dose » issue du protocole Hammersmith correspond une dose de charge 2 millions d'UIK en perfusion intraveineuse lente sur 20 à 30 minutes après l'induction et avant la sternotomie suivie de l'administration d'une perfusion continue de 500000 UIK/h jusqu'à la fin de l'opération. Une dose supplémentaire de 2 millions d'UIK est ajoutée dans la solution d'amorçage de la CEC. La posologie dite « faible dose » correspond à diminution de 50 % de chaque dose. Enfin la « très faible dose » correspond à 2 millions d'UIK disposés uniquement dans le liquide d'amorçage. L'effet dose-réponse en terme de réduction du saignement a été constatée (32). Certaines études retrouvent un effet similaire entre forte dose et faible dose avec une diminution des évènements secondaires dans le deuxième groupe (33). A l'inverse, la méta analyse de Strouch *et al.* (34) retrouve une augmentation du recours à la transfusion et la reprise chirurgicale pour une dose faible en comparaison à une dose élevée.

A la suite d'avis d'experts français, les centres investigateurs ont fait le choix de modalités d'utilisation et de prescription communes à tous les centres, tant sur l'indication en élargissant l'utilisation du produit à toutes « les chirurgies à haut risque hémorragique » que sur la posologie en préconisant le protocole « faible dose ».

En se soumettant à ces règles de prescription, notre étude ne nous permet pas de conclure à l'efficacité d'une dose plus élevée d'AP.

3.3. Epargne transfusionnelle

Dans notre étude, la diminution modérée du saignement à 12 heures dans le groupe AP ne permettait pas de bénéfice en terme d'épargne transfusionnelle à J7. Nous avons constaté une diminution de la transfusion per-opératoire de CP et une diminution de la transfusion de

PFC dans les premières 48 heures. Le taux d'exposition à un PSL et/ou PDS à 48 heures était également plus bas dans le groupe AP.

Dans la littérature, la diminution du recours à la transfusion dans le groupe AP par rapport à l'AT est mise en évidence par plusieurs études mais essentiellement pour des chirurgies coronaires(6,8). L'analyse du sous-groupe « PAC avec double prélèvement mammaire et DAP » de notre population ne retrouve pas de bénéfice à l'utilisation de l'AP. Le taux d'exposition aux PSL et/ou PDS à 48 heures (52,7 vs 68,7) est légèrement supérieur à celui retrouvé dans la littérature toute chirurgie cardiaque confondue, bien qu'il existe une importante variabilité inter-centres(35). Dans les dernières études, ce taux de transfusion variait entre 35 à 45 % dans le cadre de la chirurgie coronaire(7,8). L'étude de Hansson *et al* (15) menée chez des patients bénéficiant d'un PAC sous DAP retrouvait un taux d'exposition à 24 heures entre 51 et 58 % selon l'anti agrégant utilisé. L'étude de Robich *et al.*(36) analysant une base de données de plus de 4 millions de patients américains retrouvait un taux de transfusion intra hospitalière de 55% en cas de chirurgie aortique et 40 % en cas de chirurgie combinée. Nos résultats concordent avec les études évaluant les situations à risque hémorragique plus élevé.

3.4. Complications post-opératoires

La taille relativement limitée de l'effectif ne nous permet pas d'avoir une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence des différences statistiquement significatives sur la survenue d'évènements indésirables graves.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur l'évolution de la concentration de créatinine, ni sur le recours à l'épuration extra-rénale. Ces résultats peuvent sembler en contradiction avec d'autres travaux récents. Les études de Deloge *et al.* (8) et de Shaw *et al.* (37) retrouvaient en effet une augmentation transitoire dans le groupe AP

de la concentration de créatinine sans incidence sur le recours à la dialyse. Les travaux de Karkouti *et al.*(38) et Mangano *et al.* (39), mettaient en évidence une augmentation de la proportion de patients nécessitant une épuration extra-rénale. Ces dernières études ont été remises en cause car l'essentiel de leur données provenait de patients opérés dans des centres allemands où est le taux d'initiation de dialyse est particulièrement élevée (40).

La survenue d'AVC ou d'IDM était similaire dans les deux groupes. L'étude de Mangano *et al.* (39) en 2006 retrouvait une augmentation du risque d'AVC et d'IDM. L'étude observationnelle de Schneeweiss *et al.* (41) retrouvait également une augmentation d'intervention de revascularisation en post-opératoire. Ces résultats ne sont pas retrouvés sur plusieurs études observationnelles évaluant les effets secondaires (8,9,37,38).

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence de mortalité intra hospitalière entre les deux groupes. L'étude BART(9), principale étude à l'origine de la suspension de l'AP montrait une augmentation du risque de décès à 30 jours dans le groupe AP (RR = 1,55 [0,99 -2,42]) malgré une diminution du risque hémorragique chez des patients opérés d'une chirurgie à haut risque hémorragique. Cette surmortalité était déjà retrouvée dans des études observationnelles s'intéressant essentiellement à des populations opérées d'un PAC sous CEC (37,39,41). Des critiques méthodologiques se sont élevées contre la conception de l'étude BART (42,43): population sous AP plus à risque, quantité de protamine utilisée excessive. De plus, l'étude avant/après la suspension du médicament menée par Walkden *et al.* (44) met en évidence une augmentation du taux de reprise au bloc opératoire (OR = 2,10 [1,04 - 4,25]). L'étude met également en évidence une augmentation significative de la mortalité à 30 jours dans le sous-groupe à haut risque chirurgical depuis l'arrêt de l'AP.

3.5. Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites à prendre en compte pour l'évaluation de sa pertinence clinique.

Bien que la majorité des informations aient été incluses prospectivement notamment dans le groupe AP, le modèle d'étude cas/témoins ne peut éliminer la possibilité de biais de confusion non pris en compte dans l'appariement des deux groupes.

Choisir comme critère de jugement principal le saignement post-opératoire à 24 heures évalué par le recueil des drains thoraciques peut être critiqué, les pertes sanguines se confondant avec des pertes séreuses au cours du temps. De même, une reprise chirurgicale précoce peut entraîner une sous-estimation du saignement total.

Du fait de la nécessité d'appariement par type de chirurgie, la période d'étude du groupe acide tranexamique est relativement longue. Une évolution des pratiques chirurgicales et des stratégies transfusionnelles ne peut être exclue.

L'absence de randomisation des patients, l'absence d'algorithme transfusionnel appliqué à tous les patients inclus ainsi que l'absence de monitoring per-opératoire de la coagulation par des tests viscoélastiques sont également des limites de notre étude (de type avant après) et donc de nos conclusions.

Notre effectif est relativement faible pour mettre en évidence des événements rares comme l'accident vasculaire cérébral ou l'infarctus du myocarde.

De même, en raison de notre faible collectif nous ne pouvons pas mettre en évidence un sous-groupe de patients pour lequel l'utilisation de l'AP apporterait un bénéfice en termes de saignement ou d'épargne transfusionnel.

CONCLUSION

Notre étude préliminaire portant sur un collectif limité de patients ne permet pas de montrer une diminution du saignement par l'utilisation l'AP par rapport à l'AT au cours de la chirurgie cardiaque avec CEC chez les patients à haut risque hémorragique. L'AP ne permet pas une réduction significative du saignement au cours des 24 premières heures post-opératoire et ne diminue pas l'incidence de la transfusion post-opératoire de PSL et/ ou de PDS jusqu'à J7. Néanmoins, le taux d'exposition à un PSL et/ou PDS à 48 heures était plus bas dans le groupe AP.

Ces résultats sont identiques au sein du sous-groupe « PAC avec CEC avec double prélèvement mammaire et sous DAP ».

Notre étude ne retrouve pas de complications post-opératoires liées à l'utilisation de l'AP, que ce soit en terme d'insuffisance rénale, d'AVC, d'IDM ou de mortalité intra-hospitalière. Dans notre série, aucun accident d'exposition à l'AP n'a été retrouvé.

Une étude randomisée ou une étude de type avant-après portant sur un plus grand collectif de patients est nécessaire pour conclure définitivement à l'absence de bénéfice lié à l'utilisation de l'AP. Cette étude multicentrique française est en cours. Compte-tenu du coût de l'AP bien plus élevé que l'AT devenu médicament générique, cette étude devra montrer un rapport bénéfice/risque net sur l'épargne transfusionnelle pour convaincre les utilisateurs et les autorités de santé de la pertinence de son utilisation, particulièrement chez les patients présentant un saignement péri-opératoire sévère ou massif défini selon la classe 3 et 4 de l'Universal Definition of Perioperative Bleeding (UDPB).

Il est à noter que pour tous les patients, le protocole d'administration de l'AP était défini par l'administration d'un protocole faible (demi-dose) selon les recommandations émises. En conséquence, nous ne pouvons pas préjuger de l'intérêt d'administrer une dose complète d'AP (en respectant les contre-indications) pour réduire le saignement et la transfusion au cours de la chirurgie cardiaque avec CEC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* juin 2013;30(6):270-382.
2. Stone GW, Clayton TC, Mehran R, Dangas G, Parise H, Fahy M, et al. Impact of major bleeding and blood transfusions after cardiac surgery: analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial. *Am Heart J.* mars 2012;163(3):522-9.
3. 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.
4. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(1):88-120.
5. Raphael J, Mazer CD, Subramani S, Schroeder A, Abdalla M, Ferreira R, et al. Society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice improvement advisory for management of perioperative bleeding and hemostasis in cardiac surgery patients. *Anesth Analg.* 2019;129(5):1209-21.
6. 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.* 19 janv 2011;(1):CD001886.
7. 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 2017;376(2):136-48.
8. Deloge E, Amour J, Provenchère S, Rozec B, Scherrer B, Ouattara A. Aprotinin vs. tranexamic acid in isolated coronary artery bypass surgery: A multicentre observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(5):280-7.
9. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Frenes 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.
10. Trasylol (aprotinine) - Remise à disposition sur le marché avec restriction d'indication et nouvelle information de sécurité - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 août 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Trasylol-aprotinine-Remise-a-disposition-sur-le-marche-avec-restriction-d-indication-et-nouvelle-information-de-securite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
11. 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.

12. Biancari F, Ruggieri VG, Perrotti A, Svenarud P, Dalén M, Onorati F, et al. European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG registry): Study protocol for a prospective clinical registry and proposal of classification of postoperative complications. *J Cardiothorac Surg.* 30 juin 2015;10:90.
13. Bartoszko J, Wijeyesundera 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.* 2018;129(6):1092-100.
14. Bittner HB, Lehmann S, Rastan A, Mohr FW. Impact of clopidogrel on bleeding complications and survival in off-pump coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* mars 2012;14(3):273-7.
15. Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J.* 7 janv 2016;37(2):189-97.
16. Godier A, Fontana P, Motte S, Steib A, Bonhomme F, Schlumberger S, et al. Gestion des agents antiplaquettaires pour une procédure invasive programmée. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR). *Anesth Réanimation.* nov 2018;4(6):548-62.
17. Waldén K, Jeppsson A, Nasic S, Backlund E, Karlsson M. Low preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with excessive bleeding after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* avr 2014;97(4):1199-206.
18. Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, Beattie WS, Reducing Bleeding in Cardiac Surgery Research Group. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth J Can Anesth.* août 2006;53(8):781-94.
19. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med.* oct 2004;30(10):1873-81.
20. 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.
21. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *European Association for Cardio-Thoracic Surgery.* avr 2012;41(4):734-44; discussion 744-745.
22. Van Poucke S, Stevens K, Marcus AE, Lancé M. Hypothermia: effects on platelet function and hemostasis. *Thromb J.* 2014;12(1):31.
23. Edmunds LH, Colman RW. Thrombin during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* déc 2006;82(6):2315-22.
24. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* déc 2011;113(6):1319-33.
25. Reco-aprotinine-ARCOTHOVA.pdf [Internet]. [cité 13 août 2020]. Disponible sur: <http://www.arcothova.com/wp-content/uploads/2019/01/Reco-aprotinine-ARCOTHOVA.pdf>

26. van der Linden J, Lindvall G, Sartipy U. Aprotinin decreases postoperative bleeding and number of transfusions in patients on clopidogrel undergoing coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Circulation*. 30 août 2005;112(9 Suppl):1276-280.
27. Ouattara A, Bouzguenda H, Le Manach Y, Léger P, Mercadier A, Leprince P, et al. Impact of aspirin with or without clopidogrel on postoperative bleeding and blood transfusion in coronary surgical patients treated prophylactically with a low-dose of aprotinin. *Eur Heart J*. avr 2007;28(8):1025-32.
28. Lindvall G, Sartipy U, van der Linden J. Aprotinin reduces bleeding and blood product use in patients treated with clopidogrel before coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. sept 2005;80(3):922-7.
29. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Tait G, Beattie WS. The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1 janv 2010;110(1):21-9.
30. Meybohm P, Herrmann E, Nierhoff J, Zacharowski K. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and ϵ -aminocaproic acid -- a meta-analysis of randomised and observational trials of over 30.000 patients. *PloS One*. 2013;8(3):e58009.
31. Lemmer JH, Dilling EW, Morton JR, Rich JB, Robicsek F, Bricker DL, et al. Aprotinin for primary coronary artery bypass grafting: a multicenter trial of three dose regimens. *Ann Thorac Surg*. déc 1996;62(6):1659-67; discussion 1667-1668.
32. Dietrich W, Busley R, Kriner M. High-dose aprotinin in cardiac surgery: is high-dose high enough? An analysis of 8281 cardiac surgical patients treated with aprotinin. *Anesth Analg*. nov 2006;103(5):1074-81.
33. Liu B, Belboul A, Rådberg G, Tengborn L, Dernevik L, Roberts D, et al. Effect of reduced aprotinin dosage on blood loss and use of blood products in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;27(3-4):149-55.
34. Strouch ZY, Drum ML, Chaney MA. Aprotinin use during cardiac surgery: recent alterations and effects on blood product utilization. *J Clin Anesth*. nov 2009;21(7):502-7.
35. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 13 oct 2010;304(14):1568-75.
36. Robich MP, Koch CG, Johnston DR, Schiltz N, Chandran Pillai A, Hussain ST, et al. Trends in blood utilization in United States cardiac surgical patients. *Transfusion (Paris)*. avr 2015;55(4):805-14.
37. Shaw AD, Stafford-Smith M, White WD, Phillips-Bute B, Swaminathan M, Milano C, et al. The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med*. 21 févr 2008;358(8):784-93.
38. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion (Paris)*. mars 2006;46(3):327-38.

39. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C, Multicenter study of perioperative ischemia research group, Ischemia research and education foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 26 janv 2006;354(4):353-65.
40. Ott E, Mazer CD, Tudor IC, Shore-Lesserson L, Snyder-Ramos SA, Finegan BA, et al. Coronary artery bypass graft surgery--care globalization: the impact of national care on fatal and nonfatal outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mai 2007;133(5):1242-51.
41. Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, Walker AM. Aprotinin during Coronary-Artery Bypass Grafting and risk of death. *N Engl J Med.* 21 févr 2008;358(8):771-83.
42. Royston D, De Hert S, van der Linden J, Ouattara A, Zacharowski K. A special article following the relicence of aprotinin injection in Europe. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017;36(2):97-102.
43. European Society of Anaesthesiology task force reports on place of aprotinin in clinical anaesthesia. Aprotinin: is it time to reconsider? *Eur J Anaesthesiol.* sept 2015;32(9):591-5.
44. Walkden GJ, Verheyden V, Goudie R, Murphy GJ. Increased perioperative mortality following aprotinin withdrawal: a real-world analysis of blood management strategies in adult cardiac surgery. *Intensive Care Med.* oct 2013;39(10):1808-17.

ANNEXES (Annexes 2 à 5 supprimés)

Annexe 1 : Classification Universal Definition for Perioperative Bleeding, UDPB

UDPB* : définition universelle du saignement périopératoire ⁽⁴⁾	
Saignement faible	Saignement modéré
<ul style="list-style-type: none"> > Volume du drainage thoracique sur les douze premières heures : 601 à 800 ml > Recours à la transfusion sanguine : <ul style="list-style-type: none"> • 1 CGR, • 0 Plasmas frais congelés • sans plaquettes 	<ul style="list-style-type: none"> > Volume du drainage thoracique sur les douze premières heures : 801 à 1000 ml > Recours à la transfusion sanguine : <ul style="list-style-type: none"> • 2 à 4 CGR, • 2 à 4 Plasmas frais congelés • avec plaquettes
Saignement sévère	Saignement massif
<ul style="list-style-type: none"> > Fermeture sternale retardée au bloc > Volume du drainage thoracique sur les douze premières heures : 1001 à 2000 ml > Recours à la transfusion sanguine : <ul style="list-style-type: none"> • 5 à 10 CGR, • 5 à 10 Plasmas frais congelés > Reprise chirurgicale hémostatique. 	<ul style="list-style-type: none"> > Volume du drainage thoracique sur les douze premières heures > 2000 ml > Recours à la transfusion sanguine : <ul style="list-style-type: none"> • > 10 CGR, • > 10 Plasmas frais congelés > Recours à d'autres thérapeutiques[†]

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

RÉSUMÉ

NOM ET PRÉNOM : GAYIBOR Emmanuel

SUJET DE LA THÈSE : Comparaison entre l'Aprotinine et l'Acide Tranexamique dans la chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique

THÈSE : MÉDECINE

Qualification : Anesthésie Réanimation

ANNÉE : 2020

NUMÉRO D'IDENTIFICATION : 2021ANTI0605

MOTS CLEFS : Aprotinine, Acide Tranexamique, Chirurgie Cardiaque, Saignement post-opératoire

.....
Introduction : L'acide tranexamique (AT) et l'aprotinine (AP) ont montré leur efficacité en chirurgie cardiaque pour réduire le saignement post-opératoire mais en 2008 la licence de l'AP a été suspendue en raison d'un risque potentiel de surmortalité. En 2014 l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a autorisé l'AP pour les patients bénéficiant d'un « pontage aorto coronarien isolé sous circulation extra corporelle à haut risque hémorragique » sous condition de recueil des données dans un registre européen.

Objectif : L'objectif de notre étude est d'évaluer si, dans la chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique, l'AP permet une diminution du saignement post-opératoire et du recours à la transfusion par rapport à l'AT.

Méthodes : Etude rétrospective monocentrique de type cas-témoin d'Octobre 2019 à Mars 2020. Après accord du CPP, 182 patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous CEC à haut risque hémorragique ont été inclus et répartis en groupe cas AP (N=91) et groupe contrôle AT (N=91) appariés sur l'âge, le sexe et le type de chirurgie. Le critère de jugement principal était le saignement dans les drains thoraciques à 24 heures. Les critères de jugement secondaires étaient le saignement dans les drains thoraciques à 12 heures, la transfusion de produits sanguins labiles (PSL) per-opératoire, à 48 heures et à 7 jours, la nécessité d'une reprise chirurgicale pour saignement, la mortalité intra hospitalière, la survenue d'accident vasculaire cérébral (AVC), la survenue d'infarctus du myocarde (IDM) et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA).

Résultats : Un total de 182 patients ayant reçu soit l'AP (n = 91) soit l'AT (n = 91) entre Mai 2014 et Mars 2020 ont été inclus. Le saignement dans les drains thoraciques à H24 n'était pas significativement différent entre le groupe AP et le groupe AT respectivement : 665 [480 - 1070] vs 690 [540 - 960] mL (médiane [interquartile]) (p = 0,649) sans différence sur la transfusion post-opératoire de PSL. Le saignement à H12 était diminué dans le groupe AP par rapport au groupe AT (390 [300 - 575] vs 510 [375 - 765] mL ; p = 0,007) avec une diminution du taux d'exposition aux PSL/PDS à 48 heures (52,7 vs 68,7 % ; p = 0,046). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de mortalité, de recours à l'épuration extra-rénale, de reprise chirurgicale pour saignement, d'AVC et d'IDM.

Conclusion : Chez les patients à risque hémorragique élevée, l'utilisation de l'AP, par rapport à l'AT, n'est pas associée à une diminution significative du saignement ni des besoins transfusionnels en post-opératoire. Néanmoins, son utilisation est associée à une diminution du taux d'exposition à un PSL et/ou PDS à 48 heures.

.....
JURY : Président : Pr MONTRAVERS Phillippe

Juges : Pr LONGROIS Dan

Pr CARLES Michel

Dr PROVENCHERE Sophie

Directeur : Docteur PROVENCHERE Sophie