

2017-2018

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Anesthésie-Réanimation.

**Le taux de fibrinogène à
l'arrivée en réanimation :
un facteur prédictif de
saignement postopératoire
en chirurgie cardiaque**

Mathieu DUBOIS

Né le 23 mai 1987 à Angers (49)

Sous la direction du Dr Emmanuel RINEAU

Membres du jury

Pr Sigismond LASOCKI | Président

Dr Emmanuel RINEAU | Directeur

Dr Jean-Jacques CORBEAU | Codirecteur

Pr Christophe BAUFRETON | Membre

Dr Alban GODON | Membre

Soutenue publiquement le :
18 septembre 2018



**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Mathieu Dubois
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **28/08/2018**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Nicolas Lerolle

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine :

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine

GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Physiologie	Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil (M)	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIERE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

AHU

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacie Galénique	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie
------------------	--------	-----------

REMERCIEMENTS

Si la thèse est le travail de toute une vie.....d'étudiant en médecine, elle ne peut être menée à bien seul. En effet je n'aurais pas pu réaliser cette thèse sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont le savoir, la patience, l'indulgence mais aussi le réconfort m'ont permis d'arriver aux termes de ces années d'études représentées ici par l'écriture de ce travail.

Mes remerciements vont

A Monsieur le Professeur Sigismond Lasocki,
Qui me fait l'honneur de présider ce jury,
Pour son soutien, sa disponibilité et sa bienveillance.

A Messieurs les Docteurs Emmanuel Rineau et Jean-Jacques Corbeau
Pour m'avoir proposé ce sujet passionnant, pour m'avoir guidé, aidé et soutenu. Pour leur patience et leur passion des sciences et les nombreuses heures passées à diriger ce travail

A Monsieur le Professeur Christophe Baufreton
Qui m'a, le premier, enseigné l'art, parfois obscure, des biostatistiques lors des premières années de médecine
Dont l'accueil au bloc opératoire m'a permis de découvrir les subtilités de la chirurgie cardiaque.
Et qui me fait l'honneur d'être membre du jury

A Monsieur le Docteur Alban Godon
Pour sa disponibilité et sa gentillesse
Dont l'expertise de l'hémostase m'a permis d'approfondir mes connaissances
Et qui me fait l'honneur d'être membre du jury

Aux membres du comité de thèse, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et pour leur remarques constructives.

A toutes les personnes qui ont rempli la base de données depuis tant d'années et dont le travail parfois fastidieux fait avancer nos connaissances.

A tous mes co-internes, qu'ils soient anesthésistes, chirurgiens ou médecins, dont la solidarité est indéfectible et souvent l'amitié précieuse.

Aux anesthésistes et infirmiers anesthésistes du CHU d'Angers qui m'ont transmis leur savoir ainsi que du CH du Mans et du CHU de St Denis de la Réunion pour leur vision parfois différente qu'ils m'ont apportée.

A mes amis,
D'enfance pour leur patience et leur fidélité devant mes fréquentes indisponibilités
Des bancs de la Faculté pour leur présence malgré la distance

REMERCIEMENTS

Aux bruncheurs, pour leur savoir en médecine mais surtout en cuisine ! et pour leur joie de vivre

A la BDB pour les nombreuses heures de fou rire

A Camille, Matthieu, Anne et François qui font maintenant comme partie de la famille

A mes parents, mes frères et sœurs, et ma belle-famille sans qui ses études n'auraient été possibles

Pour leur soutien moral et leur réconfort

A mon fils, pour sa joie de vivre permanente et ses sourires qu'il partage allègrement

A ma femme dont le soutien indéfectible depuis de nombreuses années m'a permis d'être qui je suis aujourd'hui et sans qui je ne pourrais prétendre au titre de Docteur.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACFA	Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire
ACT	Activated Clotting Time
AIVOC	Anesthésie IntraVeineuse à Objectif de Concentration
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area Under the Curve
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CEC	Circulation Extra Corporelle
CGR	Concentré de Globules Rouges
EUROScore	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FEVG	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
GP1b	Récepteur du facteur Von Willebrand
NACO	Nouveaux Anti Coagulants Oraux
PFC	Plasma Frais Congelé
PSL	Produit Sanguin Labile
TEG	Thromboelastographie
ROTEM	Rotational Thromboelastometry

PLAN

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	7
PLAN	8
RÉSUMÉ	9
1 INTRODUCTION	10
1.1 Chirurgie cardiaque et saignement.....	10
1.2 Plaquettes et fibrinogène, plaques tournantes de la coagulation.....	10
1.3 Saignement en chirurgie cardiaque et fibrinogène.....	11
1.4 Morbi-mortalité liée à la transfusion	12
1.5 Anomalies de l'hémostase liées à la CEC.....	13
1.6 L'intérêt du fibrinogène	17
1.7 Objectif de l'étude	18
2 MATERIEL ET METHODE	19
2.1 Type d'étude	19
2.2 Patients	19
2.2.1 Critères d'inclusion.....	19
2.2.2 Critères de non-inclusion.....	20
2.2.3 Critères d'exclusion	20
2.3 Anesthésie et circulation extra-corporelle	20
2.4 Critère de jugement et analyse statistique	22
3 RESULTATS	24
3.1 Population	24
3.2 Caractéristiques des patients	25
3.2.1 Période préopératoire.....	25
3.2.2 Période peropératoire.....	27
3.2.3 Période postopératoire.....	27
3.3 Fibrinogène à l'admission en réanimation et risque de saignement postopératoire anormal.....	29
4 DISCUSSION	32
4.1 Taux de fibrinogène et saignement postopératoire	32
4.2 Volume de saignement postopératoire.....	34
4.3 Impact clinique et prise en charge du saignement.....	36
4.4 Perspectives	37
5 CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE	42
LISTE DES FIGURES	50
LISTE DES TABLEAUX	51
TABLE DES MATIÈRES	52
ANNEXE	53
Annexe 1 : EUROScore	53
Annexe 2 : Saignement anormal pour les chirurgies sans CEC.....	53

RÉSUMÉ

Le taux de fibrinogène à l'arrivée en réanimation : un facteur prédictif de saignement postopératoire en chirurgie cardiaque

RÉSUMÉ

Introduction : En chirurgie cardiaque, le saignement postopératoire est une complication fréquente associée à une augmentation de la transfusion et de la morbi-mortalité. Les anomalies de l'hémostase, favorisées par l'utilisation d'une circulation extra-corporelle (CEC), sont souvent responsables de ce saignement. Le taux de fibrinogène, en particulier, est abaissé en postopératoire immédiat de chirurgie cardiaque. Le modèle de CEC angévin présente des particularités visant à réduire les conséquences sur le saignement et la coagulation postopératoires et l'impact du taux de fibrinogène n'a pas été évalué dans ce cas. Le but était d'établir un seuil de fibrinogène postopératoire immédiat, prédictif d'un saignement anormal après chirurgie cardiaque.

Matériels et Méthodes : Étude rétrospective observationnelle monocentrique réalisée à partir de la base de données prospective des patients opérés de chirurgie cardiaque sous CEC entre 2002 et 2011 au CHU d'Angers. Les données recueillies étaient comparées entre un groupe ayant un saignement postopératoire anormal, défini comme dépassant le 90^{ème} percentile du volume de sang recueilli à l'ablation des drains sur la totalité des patients inclus, soit 775 mL, et un groupe contrôle. Le taux de fibrinogène était comparé entre ces groupes et des analyses évaluant sensibilité/spécificité de différents seuils de fibrinogène, avec réalisation d'une courbe ROC ont été réalisées.

Résultats : 4643 patients ont été inclus, dont 454 présentant un saignement postopératoire anormal (9,8 %). À l'admission en réanimation, le fibrinogène était de $2,2 \pm 0,7$ g/L dans le groupe contrôle contre $1,8 \pm 0,7$ g/L dans le groupe saignement anormal ($p < 0.001$). Le seuil de 1,8 g/L permettait d'obtenir une aire sous la courbe ROC de 0,693 [0,666 ; 0,720] avec une sensibilité de 68 % et une spécificité de 61 % pour prédire la survenue d'un saignement anormal.

Conclusion : Dans cette étude, le fibrinogène est un marqueur prédictif de saignement anormal après chirurgie cardiaque, en particulier en cas de valeur inférieure à 1,8 g/L à l'admission en réanimation. Cette étude confirme l'intérêt probable d'un traitement par fibrinogène en dessous d'un seuil de 1,5-2 g/L en situation hémorragique, comme recommandé.

Mots-clés : saignement postopératoire, fibrinogène, chirurgie cardiaque, transfusion, hémostase

1 INTRODUCTION

1.1 Chirurgie cardiaque et saignement

En chirurgie cardiaque, le saignement postopératoire est une complication fréquente pouvant intéresser jusqu'à 20% des patients,(1, 2) et nécessitant dans 5% des cas une reprise chirurgicale.(3-5) De plus, un saignement majeur, définit fréquemment par un volume de perte sanguine supérieur à 2 mL/kg/h, est associé à un triplement de la mortalité.(6) La réexploration chirurgicale pour saignement anormal augmente le risque de décès, d'insuffisance rénale, de ventilation mécanique prolongée, de sepsis et d'arythmie supra-ventriculaire.(3)

1.2 Plaquettes et fibrinogène, plaques tournantes de la coagulation

Le fibrinogène joue un rôle majeur dans l'hémostase primaire et secondaire. Il s'agit d'une glycoprotéine soluble dans le plasma ayant une masse de 340 kDa, constituée de deux sous-unités identiques, et contenant chacune 3 chaînes polypeptidiques. Il a un rôle central dans l'hémostase normale, en tant que substrat endogène pour l'induction de la formation du caillot et de l'agrégation plaquettaire.(7, 8) Il est produit par le foie à raison de 2 à 5 grammes par jour et la norme plasmatique est fixée entre 2 et 4,5 g/L. (7, 9, 10)

Le fibrinogène facilite l'agrégation plaquettaire en se liant au récepteur GpIIbIIIa à la surface des plaquettes, formant ainsi une « toile » de plaquettes activées.

Parallèlement, sous l'action de la thrombine, le fibrinogène, soluble dans le plasma, est transformé en fibrine insoluble pour permettre la coagulation. La polymérisation de la fibrine, en même temps que l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, est l'évènement clef dans l'arrêt du saignement, puisqu'elle aboutit à un réseau de fibrine qui va permettre secondairement de consolider l'agrégat plaquettaire.

Le taux plasmatique de fibrinogène est le garant de la solidité et de l'efficacité du caillot. (11, 12) Mais l'impact du fibrinogène sur la stabilité du caillot dépend aussi de la stimulation par le facteur tissulaire. Ainsi, un taux élevé de facteur tissulaire augmente le taux de fibrinogène, augmentant ainsi la stabilité du caillot plaquettaire. Cependant, une concentration trop importante de fibrinogène expose aussi à des effets antithrombin-like, réduisant la stabilité du caillot, cet effet étant d'autant plus important que le taux de facteur tissulaire est bas.(13)

1.3 Saignement en chirurgie cardiaque et fibrinogène

L'administration combinée de plaquettes et de fibrinogène améliore la formation ex vivo du caillot, sur des échantillons de sang prélevés en postopératoire de chirurgie cardiaque.(14) De plus, l'administration

prophylactique de fibrinogène permet une réduction du saignement postopératoire chez des patients opérés de pontages coronariens.(15) Enfin, une méta-analyse retrouve une corrélation entre le taux de fibrinogène, à la fois préopératoire et postopératoire, sur le risque de saignement et de transfusion postopératoire.(16)

L'ensemble de ses données fait envisager une place prépondérante et centrale du fibrinogène dans le saignement postopératoire en chirurgie cardiaque.

1.4 Morbi-mortalité liée à la transfusion

Au Royaume-Uni, on estime que 10% des transfusions sont réalisées dans un contexte de chirurgie cardiaque.(17) Dans certaines cohortes, des taux supérieurs à 50% de patients transfusés sont effectivement retrouvés dans ce contexte.(15, 18-20)

En chirurgie cardiaque, le risque d'insuffisance cardiaque postopératoire augmente de 27% en cas de transfusion érythrocytaire,(21) et la mortalité augmente en fonction du nombre de CGR transfusés. La transfusion de plus de 5 CGR apparaît être un facteur de risque indépendant de décès, avec un taux d'hémoglobine comparable chez les patients qui survivent et ceux qui décèdent.(18, 19) Par ailleurs, la morbidité postopératoire toutes causes confondues (faible index cardiaque, infarctus du myocarde postopératoire, déficit neurologique focal ou global, mort sans réveil, syndrome septique, choc, pneumopathie, médiastinite, ventilation mécanique prolongée, insuffisance

rénale avec nécessité de dialyse) est augmentée fortement en cas de transfusion, passant de moins de 1% chez les patients non transfusés à plus de 12% chez les patients transfusés. (19)

L'hémodilution, par l'utilisation de liquide d'amorçage de circulation extra-corporelle (CEC) ou plus simplement par expansion volémique, est responsable d'une augmentation des insuffisances rénales postopératoires, d'infarctus du myocarde et de la mortalité. On peut l'expliquer soit par l'anémie qu'elle entraîne, soit par la transfusion qui en résulte. En effet, les patients sont plus fréquemment transfusés si l'hématocrite est inférieur à 20 %. En l'absence de transfusion, l'hémodilution double, à elle seule, le risque de défaillance cardiaque. Ce risque est d'autant plus élevé si l'on surajoute à l'hémodilution une transfusion, et ce, même à partir de 1 CGR transfusé. (21)

Plusieurs explications sont possibles pour expliquer la morbi-mortalité liée à la transfusion, en particulier l'immunomodulation, la réduction de la délivrance d'oxygène aux organes par thrombi dans la microcirculation, la perturbation de l'équilibre acide-base, l'œdème tissulaire, les troubles de l'hémostase induits, et enfin la perturbation du système immunitaire.(22-27)

1.5 Anomalies de l'hémostase liées à la CEC

La chirurgie cardiaque requiert une anticoagulation pour prévenir la coagulation immédiate lors du contact du sang avec le circuit de CEC. L'héparine, qui catalyse l'inhibition de la thrombine par l'intermédiaire de

l'antithrombine III, est le produit le plus utilisé en pratique courante.(2) Ce type d'anticoagulation permet de préserver les facteurs de coagulation, nécessaires en période postopératoire.

Dans les débuts de la chirurgie cardiaque, la dose d'héparine nécessaire était établie de manière empirique comme la dose minimale permettant d'éviter l'apparition de caillots dans le circuit. Actuellement, la mesure de l'Activated Clotting Time est utilisée pour monitorer l'anticoagulation en peropératoire. Dans la majorité des centres, la dose d'héparine administrée est établie entre 300 et 400 UI/Kg afin de maintenir un ACT au-dessus de 400 s. Cependant l'ACT n'est pas exactement corrélé à la dose d'héparine plasmatique et varie avec l'hémodilution, l'hypothermie, l'administration d'un antifibrinolytique et surtout avec le patient.

Cependant, plusieurs études ont mis en évidence que le monitoring de l'anticoagulation par le taux plasmatique d'héparine augmente la dose d'héparine reçue mais diminue le risque de saignement et de transfusion.(28) Des études contradictoires montrent pourtant que le risque de saignement augmente avec la dose d'héparine reçue.(6) Il est donc supposé que le contrôle de l'anticoagulation peropératoire par le taux plasmatique d'héparine, qui augmente la dose totale d'héparine reçue, permet une bonne suppression de la coagulation peropératoire et du saignement postopératoire si l'effet anticoagulation est correctement neutralisé par de la protamine.(2) Effectivement si la dose d'héparine est guidée par un protocole d'anticoagulation, la dose d'héparine utilisée n'est pas associée à des

saignements postopératoires plus importants. En revanche, des doses trop basses d'héparine en per-CEC sont associées à un risque de saignement postopératoire plus important avec un risque accru de transfusion.(6) Il est à noter que l'administration de protamine altère l'interaction entre le GPIIb et le facteur Von Willebrand, en particulier lorsque la protamine est administrée en excès par rapport à l'héparine. (2)

La CEC induit également une activation intense de l'inflammation par activation leucocytaire et sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.(2, 29) La CEC déclenche par ailleurs une cascade de fibrinolyse par clivage du plasminogène en plasmine, initiée par la génération de thrombine, et par déclenchement des voies intra et extrinsèques de la coagulation. Même si certaines études ont montré une corrélation entre les marqueurs de fibrinolyse et le saignement postopératoire, il est difficile de montrer une corrélation entre la fibrinolyse et le risque de saignement postopératoire, mais de nombreuses études ont désormais montré que l'administration d'un antifibrinolytique (aprotinine, acide tranexamique, acide aminocaproïque) diminue l'activation de la fibrinolyse et du système inflammatoire, et diminue la transfusion périopératoire.(2)

L'hémodilution liée à la CEC ou à l'expansion volémique peropératoire, réduit les facteurs de coagulation de 50%.(30) L'administration de colloïdes, de gélatine ou de dextran altère elle-aussi la coagulation et se surajoute au phénomène d'hémodilution. En effet, les gélatines semblent altérer la structure de la fibrine par réduction du taux de fibrinogène et par interférence avec la polymérisation du fibrinogène.(13) Il est important de noter que l'impact du

volume de substitution sur la coagulation est plus complexe que la simple dilution des facteurs de coagulation. Le fibrinogène, le facteur II, X et XII sont significativement diminués alors même qu'il n'y a pas de variation de l'hématocrite, du taux de plaquettes, ou de la concentration de facteurs VII ou VIII. Ceci renforce le rôle prépondérant du fibrinogène dans la coagulopathie liée au volume de substitution.(13)

La dysfonction plaquettaire est également considérée comme une des causes d'hémorragie post-CEC. Des tests fonctionnels, comme le temps de saignement et le platelet contractile force, sont altérés après une CEC. Une des causes de la diminution de l'activité plaquettaire est la diminution des antigènes plaquettaires de surface (P-selectine, GP1b, GP2b/IIIa) par perte de plaquettes activées lors de la CEC, et il existe également une diminution du volume plaquettaire liée à une perte des plaquettes les plus volumineuses en per-CEC.(30) Enfin, la présence d'antiagrégants plaquettaires, s'ils n'ont pas été interrompus avant la chirurgie, est associée à une augmentation du saignement et au recours à la transfusion.(31)

En conclusion, la CEC est une procédure qui associe des anomalies plaquettaires et de la coagulation, une inflammation, une fibrinolyse accrue et une hémodilution. Chez la majorité des patients, ces événements sont maîtrisés, mais dans certains cas, ils peuvent être responsables de complications sévères.

1.6 L'intérêt du fibrinogène

Le niveau critique dans l'hypofibrinogénémie acquise est encore discuté. D'après d'anciennes recommandations, le taux est supposé critique entre 1.0 et 1.5 g/L, et celles-ci préconisaient une substitution en fibrinogène pour un taux inférieur à 1 g/L.(32-35) Des études expérimentales s'appuyant sur des tracés thromboélastographiques suggèrent que des concentrations plus élevées, de l'ordre de 1,5–2 g/L, sont nécessaires à la préservation de capacités hémostatiques satisfaisantes.(36, 37) Les dernières recommandations préconisent donc d'administrer des concentrés de fibrinogène en cas de fibrinogénémie < 1,5 g/L.(38) La mesure du taux de fibrinogène est habituellement effectuée par la méthode de Clauss. Mais pour qualifier la perturbation de la coagulation due à une anomalie du fibrinogène, des méthodes qualitatives telles que la Thromboélastographie ou la Thromboélastométrie (ROTEM) peuvent aussi être utilisées.(39)

L'utilisation du fibrinogène concentré est la méthode la plus efficace pour corriger un déficit en fibrinogène comparée au plasma frais congelé et au cryoprecipité.(40) La réponse à la transfusion de fibrinogène est de 0,25 g à 0,30 g d'augmentation du taux plasmatique par gramme transfusé.(41) Parmi tous les produits utilisés pour limiter le saignement, le fibrinogène est le seul qui n'entraîne pas d'effet indésirable en cas de surdosage.

La perfusion de fibrinogène permet de réduire le taux de transfusion (RR 0,47), sans qu'il n'y ait de différence sur l'apparition d'évènements thrombotiques.(40) En effet sur 22 ans de surveillance de pharmacovigilance,

on recense seulement 9 cas de thrombose sur 1 000 000 de grammes de concentré de fibrinogène.(41) Cependant, il n'a pas été observé de différence sur le saignement, sur la durée de séjour en réanimation ou à l'hôpital, et sur la durée de ventilation mécanique.(40)

1.7 Objectif de l'étude

Dans une étude rétrospective observationnelle réalisée à partir d'une base de données recueillies prospectivement, notre objectif était d'établir un seuil de fibrinogénémie, à l'arrivée en réanimation, prédictif d'un saignement dans la période postopératoire d'une intervention de chirurgie cardiaque.

2 MATERIEL ET METHODE

2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique observationnelle monocentrique réalisée à partir d'une base de données prospective propre au secteur de chirurgie cardiaque du CHU d'Angers (Association pour la Chirurgie Cardiaque Angevine (ACCA), autorisation par la CNIL sous la déclaration n°2029504-V-1). Les données de cette base sont saisies par les chirurgiens cardiaques, les anesthésistes-réanimateurs et les infirmiers perfusionnistes.

2.2 Patients

2.2.1 Critères d'inclusion

Cette étude concerne tous les patients majeurs opérés sous CEC en chirurgie cardiaque et suivis en réanimation entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2011. Cette période a été choisie puisqu'à partir de 2002, le modèle de CEC a été standardisé pour l'ensemble de l'équipe chirurgicale et anesthésique dans notre service, et puisqu'avant 2011, l'administration de fibrinogène était rare pour des taux supérieurs à 0,8 g/L. Par ailleurs, c'est à partir de 2012 qu'apparaissent les nouveaux antiagrégants plaquettaires tels que le prasugrel et le ticagrelor.

2.2.2 Critères de non-inclusion

Les patients mineurs et les patients nécessitant une assistance circulatoire postopératoire n'étaient pas inclus.

2.2.3 Critères d'exclusion

Les patients présentant des données manquantes sur le taux de fibrinogène à l'entrée et/ou sur le volume total drainé à l'ablation des drains de Redon, étaient exclus.

Les patients repris pour geste d'hémostase présentaient par définition un défaut d'hémostase chirurgicale au premier plan et non une anomalie isolée de l'hémostase biologique et ces patients étaient également exclus. Cependant, ces mêmes patients étaient inclus lors de leur réadmission en réanimation, après le geste de reprise chirurgicale, avec un système de drainage entièrement renouvelé. Enfin, les patients opérés sans CEC (« Offpump ») étaient également exclus.

2.3 Anesthésie et circulation extra-corporelle

L'induction anesthésique était réalisée au moyen d'une anesthésie intraveineuse avec objectif de concentration (AIVOC) utilisant le sufentanil et le propofol. L'entretien était effectué par AIVOC de sufentanil et par inhalation de gaz halogénés. Pendant la CEC, l'AIVOC de propofol était reprise et l'administration d'halogénés interrompue. La pression artérielle était monitorée par un cathétérisme artériel posé avant l'induction. Un cathéter de Swan Ganz était posé après l'induction avec monitoring du débit cardiaque.

Le modèle de CEC était standardisé, avec les particularités suivantes. La dose d'héparine à réaliser était obtenue au moyen d'une courbe d'étalonnage propre à chaque patient guidée par le monitoring de l'Activated Clotting Time (Hemostasis Management System, Medtronic®, Minneapolis). Les objectifs étaient donc réduits et compris entre 250 s pour une chirurgie coronarienne (cœur fermé) et 350 s pour une chirurgie valvulaire ou combinée (cœur ouvert). L'ACT était monitoré au cours de la CEC pour maintenir ces objectifs. De même, l'antagonisation par protamine était réalisée sur le monitoring de l'ACT. Le contrôle des aspirations chirurgicales était réalisé en évitant tout retour direct du sang épanché dans le champ opératoire (péricarde et plèvres) vers le réservoir de CEC. Ce sang était aspiré vers le récupérateur-laveur de cellules (Cell Saver®) pour être retransfusé par la suite après centrifugation-lavage. De plus, le circuit était préhépariné et clos, la CEC était réalisée en normothermie, et le système de drainage postopératoire était aspiratif sur drains de Redon.

Immédiatement avant l'incision, une perfusion d'acide tranexamique était réalisée à la dose de 50 mg/kg pour les chirurgies valvulaires, et jusqu'à 100 mg/kg pour les chirurgies coronariennes.

2.4 Critère de jugement et analyse statistique

L'objectif de l'étude était d'établir un seuil de fibrinogénémie, à l'arrivée en réanimation, prédictif d'un saignement anormal dans la période postopératoire d'une intervention de chirurgie cardiaque. Le saignement postopératoire, critère de jugement principal, était estimé par le volume total recueilli par les drains de Redon au cours de l'hospitalisation. Ce volume était relevé à l'ablation des drains.

Nous avons décidé de définir comme « saignement anormal » un volume total drainé dépassant le 90^{ème} percentile du volume des patients inclus, correspondant à 775 mL dans notre étude pour une moyenne de saignement de 432 ± 337 mL sur l'ensemble des patients (Figure 1).

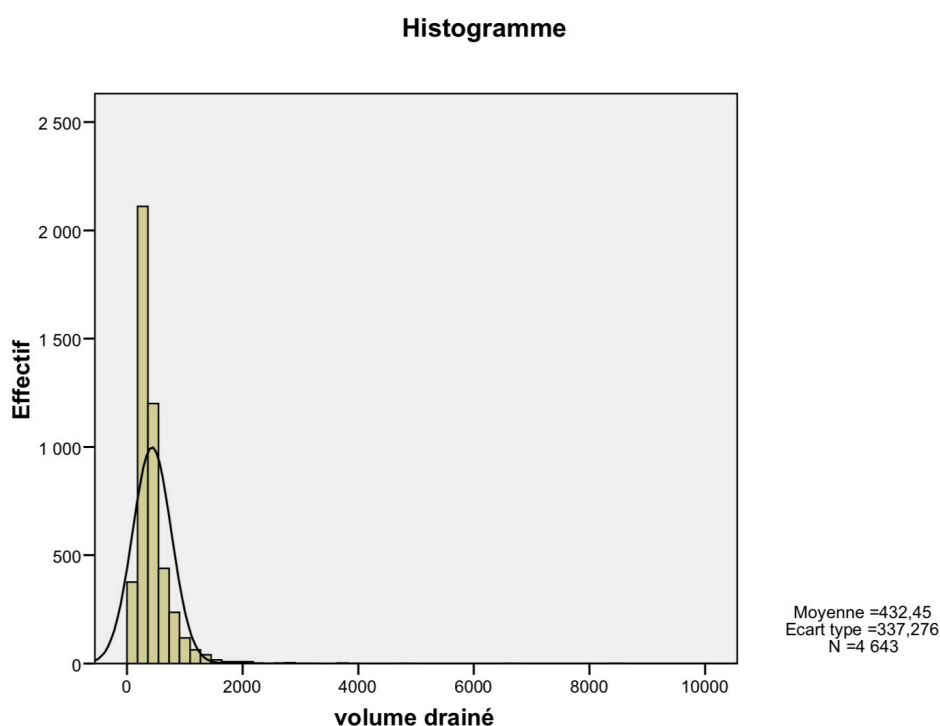


Figure 1 : Répartition des effectifs en fonction du volume de saignement total recueilli dans les drains lors de l'hospitalisation (en mL)

Ceci permettait la constitution de deux groupes, un groupe contrôle et un groupe « saignement anormal ». Le taux de fibrinogène était comparé entre ces groupes et des analyses évaluant la sensibilité et spécificité de différents seuils de fibrinogène, avec réalisation d'une courbe ROC et calcul de l'aire sous la courbe ont été réalisées.

Pour la comparaison des groupes, le test t de Student était utilisé pour les données continues après vérification de l'homogénéité ou non des variances par le test de Levene. Pour les données discontinues, le test du CHI2 était utilisé, sauf pour les effectifs faibles où le test exact de Fisher était utilisé. L'analyse statistique était réalisée au moyen du logiciel SPSS 15.0.

3 RESULTATS

3.1 Population

Entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2011, 5163 patients ont été opérés dans le service de chirurgie cardiaque du CHU d'Angers. Parmi eux, 4643 patients ont été inclus dans l'étude, pour lesquels 4189 n'ont pas eu de saignement postopératoire anormal (groupe contrôle) et 454 un saignement postopératoire anormal (groupe saignement anormal). Le diagramme de flux de l'étude est présenté dans la figure 2.

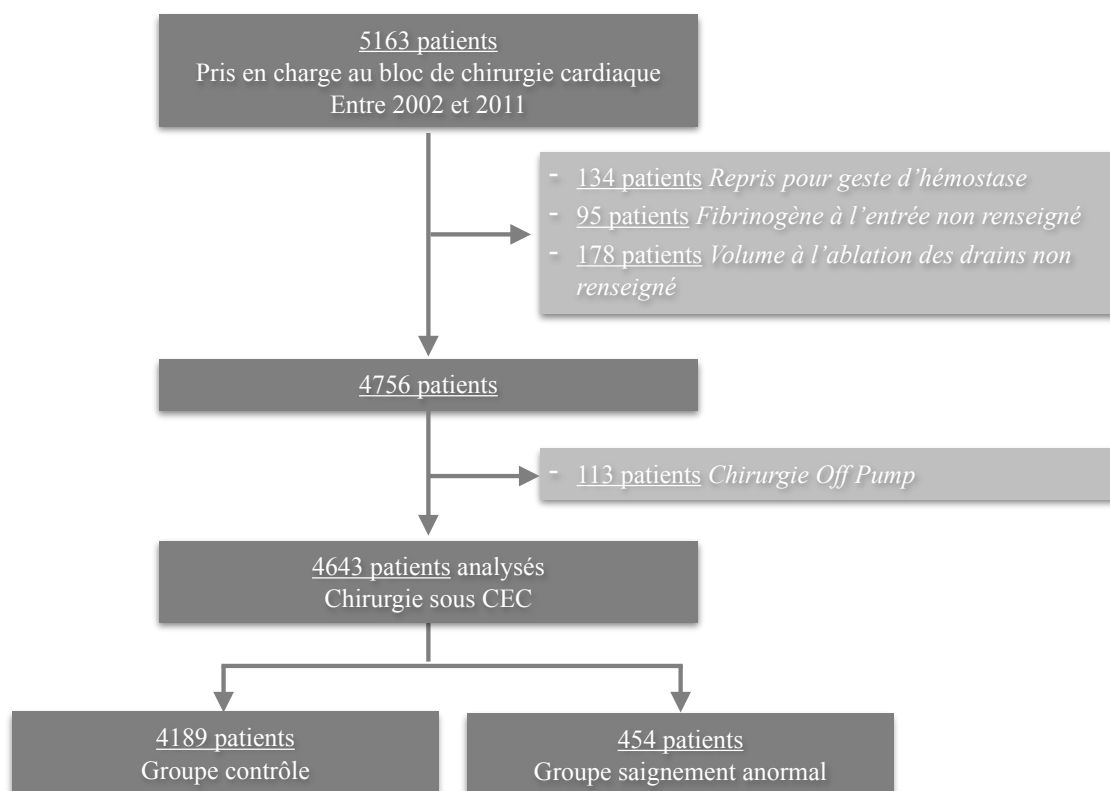


Figure 2 : Diagramme de Flux

3.2 Caractéristiques des patients

3.2.1 Période préopératoire

Comme présenté dans le tableau 1, les patients ayant un saignement postopératoire anormal étaient plus souvent des hommes, ASA IV, pris en charge en urgence, traités par clopidogrel ou par au moins 2 antiagrégants plaquettaires, et présentant une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA). La prise d'autres antiagrégants ou d'anticoagulants en préopératoire était comparable entre les 2 groupes (Tableau 1).

Les caractéristiques biologiques préopératoires des patients étaient comparables, en dehors du taux de plaquettes et de la clairance de la créatinine, significativement plus bas en préopératoire chez les patients présentant un saignement postopératoire anormal (Tableau 2).

Tableau 1 : Caractéristiques préopératoires des patients

	Total <i>n=4643 patients</i>	Groupe contrôle <i>n=4189 patients (90.2)</i>	Saignement anormal <i>n=454 patients (9.8)</i>	p
Age	69.6 ± 12	69.6 ± 12	69.1 ± 12.8	0.399
BMI	27.3 ± 4.5	27.4 ± 4.5	26.7 ± 4.5	0.002
Hommes	3166 (68.2)	2818 (67.3)	348 (76.7)	<0.001
Femmes	1477 (31.8)	1371 (32.7)	106 (23.3)	<0.001
ASA				<0.001
II	37 (0.8)	32 (0.8)	5 (0.1)	
III	3795 (81.7)	3464 (82.7)	331 (72.9)	
IV	793 (17.1)	678 (15.5)	115 (25.3)	
V	18 (0.4)	15 (0.4)	3 (0.7)	
Urgence				<0.001
Programmé	3702 (79.7)	3366 (80.4)	336 (74)	
Semi-urgent	665 (14.3)	595 (14.2)	70 (15.4)	
Urgent	276 (5.9)	228 (5.4)	48 (10.5)	
Antiagrégants	2597 (55.9)	2305 (55)	274 (60.4)	0.016
Aspirine	2362 (50.9)	2115 (50.5)	247 (54.4)	0.113
Clopidogrel	1171 (25.2)	1029 (24.6)	142 (31.3)	0.002
Un seul	1625 (35)	1466 (35)	159 (35)	
Deux	954 (20.5)	839 (20)	115 (25.3)	
AntiGP2bIIIa	58 (0.01)	51 (0.1)	7 (0.2)	0.505
Anticoagulant	1206 (26)	1077 (25.7)	129 (28.4)	0.212
Néphropathie	71 (1.5)	61 (1.5)	10 (2.2)	0.224
Pneumopathie	482 (10.4)	443 (10.6)	39 (8.6)	0.188
AVC	347 (7.5)	310 (7.4)	37 (8.1)	0.564
Artériopathie	534 (11.5)	470 (11.2)	64 (14.1)	0.068
ACFA	799 (17.2)	702 (16.8)	97 (21.4)	0.013
FEVG (%)	59 ± 13	59 ± 13	60 ± 12	0.145
Pacemaker	204 (4.4)	181 (4.3)	23 (5.1)	0.462
EUROscore	6.3 ± 3.3	6.3 ± 3.3	6.6 ± 3.5	0.026

Les valeurs continues sont exprimées en moyennes ± écart type. Les autres valeurs sont en effectif numérique de patients (et pourcentage). Le *p* est fixé à 0.05.

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques préopératoires

	Total <i>n=4643 patients</i>	Groupe contrôle <i>n=4189 patients</i>	Saignement anormal <i>n=454 patients</i>	p
Hématocrite (%)	40 ± 4.6	40 ± 4.6	40 ± 5.2	0.729
Plaquettes (G/L)	230 ± 70	231 ± 69	219 ± 73	<0.0001
Protides (g/L)	71 ± 7	71 ± 7	71 ± 7.7	0.357
Créatinine (μmol/L)	92 ± 50	91 ± 51	97 ± 42	0.016
Clairance (ml/min)	84 ± 44	85 ± 44	75 ± 38	<0.0001

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart type. Le *p* est fixé à 0.05.

3.2.2 Période peropératoire

La dose d'héparine, la durée de CEC, le degré d'hypothermie et le saignement peropératoire (estimé par le volume de traitement du Cell Saver) étaient tous plus importants chez les patients présentant un saignement postopératoire anormal (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques peropératoires des patients

	Total <i>n=4643 patients</i>	Groupe contrôle <i>n=4189 patients</i>	Saignement anormal <i>n=454 patients</i>	p
Rétro-priming (mL)	257 ± 249	261 ± 248	218 ± 252	0.002
Protamine (mg)	71 ± 38	71 ± 28	70 ± 28	0.533
Héparine (UI)	16785 ± 6552	16596 ± 6386	18559 ± 7724	<0.0001
CEC (minutes)	114 ± 52	110 ± 47	153 ± 72	<0.0001
Clampage (minutes)	81 ± 37	79 ± 35	104 ± 48	<0.0001
Température CEC (°C)	35.1 ± 2.1	35.2 ± 1.6	33.9 ± 4.5	<0.0001
Cell Saver (mL)	1175 ± 684	1118 ± 616	1701 ± 1065	<0.0001
Acide tranexamique (g)	5.1 ± 1.9	5.2 ± 1.9	5.2 ± 1.8	0.548

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart type. Le *p* est fixé à <0.05.

3.2.3 Période postopératoire

Les saignements postopératoires anormaux n'étaient pas différents suivant le type d'intervention réalisé (*p*=0.196) (Figure 3).

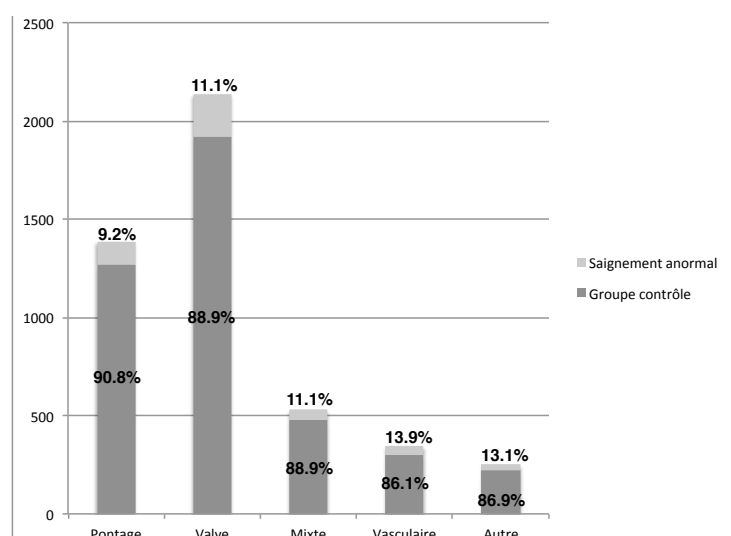


Figure 3 : Saignement anormal en fonction du type de chirurgie

A l'arrivée en réanimation, le taux de plaquettes, le TP, et le fibrinogène étaient plus bas chez les patients présentant un saignement anormal (Tableau 4). On note par ailleurs que le saignement est déjà supérieur à l'admission dans le groupe dont le saignement sera anormal à l'ablation des drains de Redon (Tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation

	Total <i>n=4643 patients</i>	Groupe contrôle <i>n=4189 patients</i>	Saignement anormal <i>n=454 patients</i>	p
Température (°C)	36.6 ± 0.7	36.6 ± 0.7	36.5 ± 0.9	0.008
Volume liquidien dans les drains (mL)	43 ± 53	36 ± 41	106 ± 94	<0.001
pH	7.38 ± 0.07	7.38 ± 0.06	7.35 ± 0.07	<0.001
PaO2/FiO2	324 ± 114	326 ± 113	310 ± 126	0.019
Protides (g/L)	45 ± 6	45 ± 6	41 ± 7	<0.001
Hématocrite (%)	34 ± 4	34 ± 4	35 ± 5	0.730
Plaquettes (G/L)	131 ± 48	133 ± 48	110 ± 46	<0.001
TP (%)	58 ± 11	59 ± 11	51 ± 11	<0.001
Anti Xa	0.10 ± 0.18	0.10 ± 0.17	0.11 ± 0.24	0.499
Fibrinogène (g/L)	2.2 ± 0.7	2.2 ± 0.7	1.8 ± 0.7	<0.001

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart type. Le *p* est fixé à <0.05%

Les patients ayant un saignement anormal étaient significativement plus souvent transfusés en période per ou postopératoire et recevaient significativement plus souvent un traitement par fibrinogène (Tableau 5).

Tableau 5 : Transfusion et perfusion de fibrinogène périopératoires

	Total <i>n=4643 patients</i>	Groupe contrôle <i>n=4189 patients</i>	Saignement anormal <i>n=454 patients</i>	p	Odd Ratio
Transfusion	1586 (34.2)	1284 (30.7)	302 (70.5)	<0.001	4.5 [3.7-5.5]
<i>Bloc</i>	1198 (25.8)	1010 (24.1)	188 (41.4)	<0.001	2.2 [1.8-2.7]
<i>Réa</i>	741 (16)	494 (11.8)	247 (54.4)	<0.001	8.9 [7.3-11]
Fibrinogène	11 (0.2)	9 (0.2)	2 (0.4)	<0.001	

Transfusion tout PSL confondu (CGR, PFC, plaquettes). En nombre de patients et pourcentage.

Enfin, les patients du groupe saignement anormal étaient ventilés significativement plus longtemps, avaient des durées de drainage significativement plus importantes, de même que des durées de séjour en réanimation ou sur l'ensemble de l'hospitalisation plus élevées (Tableau 6). Le décès en réanimation était par ailleurs plus fréquent chez les patients présentant un saignement anormal (Tableau 6).

Tableau 6 : Caractéristiques à la sortie

	Total <i>n=4643 patients</i>	Groupe contrôle <i>n=4189 patients</i>	Saignement anormal <i>n=454 patients</i>	p
Jours de Ventilation	1 ± 4.5	0.9 ± 4.2	2.2 ± 6.4	< 0.001
Durée du drainage (heures)	35 ± 16	32 ± 11	56 ± 31	< 0.001
Durée de séjour en réanimation (jours)	3.5 ± 5.4	3.2 ± 5	5.7 ± 7.7	< 0.001
Durée d'hospitalisation (jours)	12.6 ± 10.6	12.3 ± 10.5	14.8 ± 11.7	< 0.001
Décès en réanimation	104 (2.2%)	76 (1.8%)	28 (6.2%)	< 0.001

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart type. Le *p* est fixé à <0.05%

3.3 Fibrinogène à l'admission en réanimation et risque de saignement postopératoire anormal

La figure 4A montre la répartition des patients selon le taux de fibrinogène à l'admission en réanimation, avec une moyenne de $2,2 \pm 0,7$ g/L. Il existe une corrélation entre le taux de fibrinogène à l'admission en réanimation et le volume liquidien total recueilli par les drains, montrant un volume recueilli plus important lorsque le taux de fibrinogène à l'admission est bas (Figure 4B), avec une corrélation significative. Comme déjà montré dans le tableau 4, le

taux de fibrinogène est effectivement significativement plus bas à l'admission chez les patients ayant un saignement anormal, $1,8 \pm 0,7$ g/L, contre $2,2 \pm 0,7$ g/L dans le groupe contrôle ($p < 0,001$).

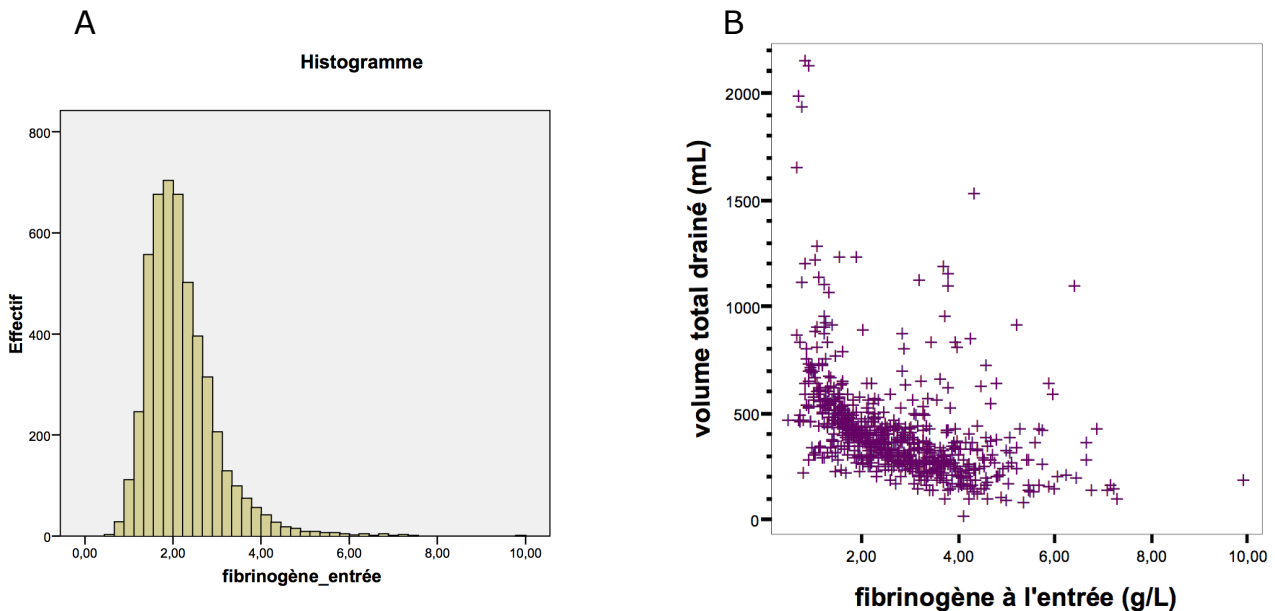


Figure 4 : A, répartition des patients selon le taux de fibrinogène à l'admission en réanimation ; B, points représentant pour chaque patient le fibrinogène à l'admission et le volume total recueilli par les drains ($r = -0.234$, $p < 0.0001$)

En choisissant différentes valeurs de fibrinogène à l'admission en réanimation (1,7, 1,8 et 2 g/L), c'est le seuil de 1,8 g/L qui permet d'obtenir une sensibilité de 68 % tout en gardant une spécificité supérieure à 60 % pour prédire la survenue d'un saignement anormal (Tableau 7). En utilisant ce seuil de 1,8 g/L, l'aire sous la courbe ROC est de 0,693 [0,666 ; 0,720] (Figure 5).

Tableau 7 : Sensibilité et spécificité en fonction du taux de fibrinogène

Fibrinogène	Sensibilité	Spécificité
1.7 g/L	75%	55%
1.8 g/L	68%	61%
2.0 g/L	54%	72%

Courbe ROC

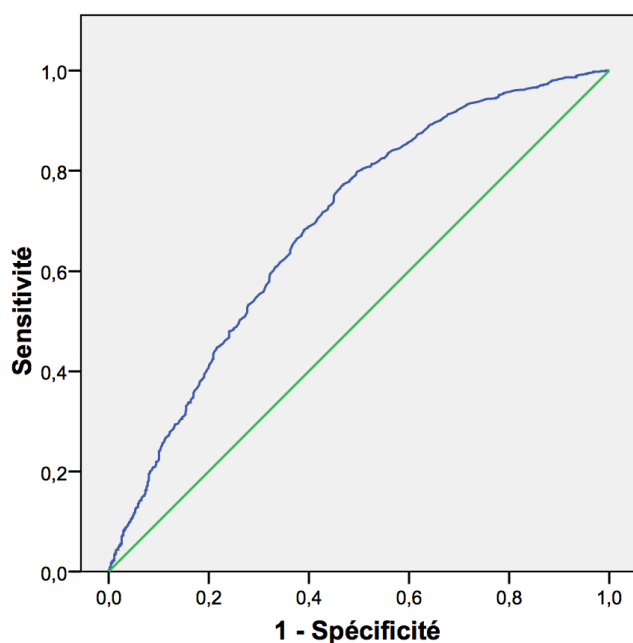


Figure 5 : Courbe ROC des sensibilités et spécificités d'un seuil de fibrinogène de 1,8 g/L à l'admission en réanimation pour prédire la survenue d'un saignement postopératoire en chirurgie cardiaque.

4 DISCUSSION

Dans cette étude, nous observons qu'un taux de fibrinogène diminué en postopératoire immédiat d'une chirurgie cardiaque sous CEC est associé à une augmentation du saignement postopératoire. Un seuil de fibrinogène inférieur à 1,8 g/L à l'admission en réanimation après l'intervention semble être, dans notre centre, le meilleur compromis en termes de sensibilité/spécificité pour prédire un saignement anormal.

4.1 Taux de fibrinogène et saignement postopératoire

Les études en chirurgie cardiaque portant sur les taux de fibrinogène préopératoires et le saignement périopératoire sont très contradictoires. Certaines retrouvent une corrélation significative entre les deux (30, 42-45) qui n'est pas retrouvée par d'autres (46-48). Ces résultats divergents sont probablement expliqués par le fait qu'une hypofibrinogénémie préopératoire est assez rare et que la baisse du taux de fibrinogène est généralement due aux particularités de l'intervention (durée, saignement) et aux caractéristiques du patient pouvant favoriser le saignement. A l'inverse, même, une hyperfibrinogénémie préopératoire, traduisant souvent un état inflammatoire plus marqué, peut être corrélée à un saignement plus important.(49)

Les études évaluant l'impact des taux de fibrinogène postopératoires sur le saignement en chirurgie cardiaque sont, elles, moins fréquentes. Une

corrélation entre fibrinogène postopératoire et saignement a bien été retrouvée dans ce contexte particulier de chirurgie cardiaque sous CEC, mais un seuil prédictif de saignement est rarement proposé.(48) Notre étude est la plus grosse étude de cohorte s'intéressant au fibrinogène postopératoire de chirurgie cardiaque et proposant un seuil prédictif de saignement. Kindo et al., dans une étude similaire ayant inclus 1956 patients, proposaient un seuil de 2,2 g/dL,(20), c'est à dire plus élevé de 0,4 g/L que le seuil que nous retrouvons. De manière intéressante, dans cette étude, les taux de sensibilité et spécificité étaient respectivement de 67 % et 57 % pour ce seuil, avec une AUC à 0,65, c'est à dire très proches des valeurs que nous retrouvons dans notre centre pour un seuil à 1,8 g/L (68 %, 61 %, et 0,69 respectivement). Les résultats de ces deux études effleurent cependant le seuil d'acceptabilité d'une courbe ROC si on considère que l'aire sous la courbe ROC doit être supérieure à 0,7. Ceci est probablement expliqué par le fait que le fibrinogène, s'il est un facteur de risque indépendant de saignement anormal, n'est pas le seul facteur responsable d'une hémostasie anormale, mais qu'il interfère bien sûr avec d'autres paramètres tels que le taux de plaquettes, le taux des différents facteurs de coagulation, l'anti-Xa résiduel après protamine, l'inflammation, la température centrale, le pH, ou encore la qualité de l'hémostasie chirurgicale.

Les différences de seuils obtenus entre l'étude de Kindo et al. et la nôtre peuvent être expliquées par plusieurs raisons, liées principalement au critère retenu pour évaluer l'impact du taux de fibrinogène postopératoire, à savoir le volume de saignement postopératoire, et aux modalités de gestion des pertes

sanguines peropératoires au cours de la CEC dans notre centre. En effet, le contrôle des aspirations par le Cell-Saver entraîne une élimination des facteurs de coagulation activés.

4.2 Volume de saignement postopératoire

Le volume de sang recueilli dans les drains de Redon, au moment de leur retrait, permettait de quantifier le volume de saignement depuis la sortie du bloc opératoire. Le choix du volume de saignement anormal s'est porté sur une définition statistique comme étant un saignement supérieur au 90^{ème} percentile, déjà retenue par Kindo et al. en 2014.(20). Une définition alternative classiquement retrouvée dans la littérature propose qu'un saignement anormal après chirurgie cardiaque soit défini comme un saignement supérieur à 1000 mL/12h.(45, 49)

Nous avons retenu la première définition puisque dans notre centre, seuls 5% des patients présentent un saignement supérieur à 1000 mL sur l'intégralité de la prise en charge post-opératoire. Cependant, même en choisissant comme définition d'un saignement anormal un volume recueilli supérieur au 90^{ème} percentile, celui-ci diffère fortement d'études réalisées dans d'autres centres, avec dans notre service un seuil calculé à 775 mL (à l'ablation des drains) contre 1200 mL dans l'étude de Kindo et al. (à 24 h).(20) La moyenne du saignement postopératoire de nos patients est en effet de 432 mL (sur la totalité du drainage post opératoire), c'est à dire bien moins importante que des études récentes retrouvant des volumes de saignement postopératoire

moyens de 563 mL sur les 12 premières heures et entre 729 mL et 780 mL sur les 24 premières heures.(20, 48, 49)

Bien que le saignement moyen de nos patients soit bas, nous avons fait le choix d'être exigeant et de fixer un seuil de saignement anormal relativement bas. Cependant, ces différences en terme de saignement postopératoire expliquent probablement la différence observée quant au seuil de fibrinogène postopératoire immédiat prédictif d'un saignement postopératoire anormal en comparaison avec l'étude de Kindo et al. Ceci signifie probablement que ce seuil de 1,8 g/L, qui reste cependant compris dans les valeurs de 1,5 et 2 g/L recommandées pour faire initier un traitement par fibrinogène, ne peut pas être retenu tel quel pour des centres ayant des volumes de saignement postopératoires significativement plus importants.

Ces différences en terme de seuil de fibrinogène prédictif d'un saignement anormal, mais aussi en terme de volume de saignement postopératoire, sont probablement liées au fait que d'autres paramètres agissant sur l'hémostase ont été moins perturbés en peropératoire ou postopératoire immédiat dans notre étude, en particulier en raison du modèle de CEC choisi dans notre centre. Ce modèle adopté au CHU d'Angers associe en effet en particulier des cibles d'ACT moins élevées que celles visées par les études précédentes avec par conséquent des doses d'héparine moins élevées, et se différencie aussi par une gestion des aspirations sanguines visant à diminuer les processus inflammatoires complexes sources d'altération de la qualité de l'hémostase.(29)

4.3 Impact clinique et prise en charge du saignement

Dans notre étude, un saignement postopératoire anormal est associé à des augmentations significatives des durées de ventilation mécanique, de drainage postopératoire, d'hospitalisation en réanimation et d'hospitalisation totale après la chirurgie, et à une augmentation de la mortalité. Ces résultats, qui confirment ceux obtenus par la majorité des études sur le sujet,(18, 20, 41) soulignent probablement l'impact péjoratif de ce saignement sur l'évolution clinique postopératoire, même s'il survient le plus souvent chez des patients plus graves en préopératoire, ayant plus souvent un traitement antiagrégant plaquettaire avant l'intervention, et nécessitant des durées de CEC plus longues.

Par ailleurs, ces patients sont significativement plus transfusés, en réponse à l'anémie résultant de ce saignement postopératoire, avec plus de 50 % des patients transfusés contre seulement un peu plus de 12 % chez ceux ayant un saignement « normal » selon notre définition. La transfusion périopératoire est associée de manière indépendante à une augmentation de la morbi-mortalité postopératoire en chirurgie cardiaque et non cardiaque,(18, 19, 21, 50-52) et peut donc expliquer en partie les résultats observés dans notre étude sur l'augmentation des durées d'hospitalisation, voire des décès. Cependant, ces taux de transfusion restent là encore très faibles en comparaison avec ceux obtenus sur de grandes cohortes où les taux de transfusion érythrocytaire périopératoire pouvaient concerner plus de 50 % des patients de chirurgie cardiaque.(15, 18-20)

Paradoxalement, le fibrinogène est un produit peu utilisé dans notre étude. Les patients présentant un saignement postopératoire anormal ont cependant reçu plus souvent un traitement par fibrinogène postopératoire, mais son utilisation reste tellement marginale (moins de 0,5 % patients !) que la différence avec les patients n'ayant pas saigné anormalement n'est pas significative. Ceci résulte du protocole de service de l'époque, c'est à dire avant 2011, dans lequel le fibrinogène n'était administré qu'en cas de saignement important associé à une fibrinogénémie inférieure à 0,8 g/L. Les recommandations les plus récentes proposent désormais d'attendre un seuil compris entre 1,5 et 2 g/L pour débuter un traitement par fibrinogène, y compris en chirurgie cardiaque.(38, 53, 54) Si à ces seuils ce traitement n'a pas montré de différence sur la diminution des durées de séjour, il permet néanmoins de diminuer significativement la transfusion périopératoire, facteur de risque elle-même de morbi-mortalité.(40, 55, 56)

4.4 Perspectives

Le dosage du taux de fibrinogène, méthode simple et accessible, fait partie du bilan postopératoire standard réalisé systématiquement dans notre centre après une intervention de chirurgie cardiaque. Par conséquent, et en raison du nombre quasi-nul d'effets indésirables associés à ce traitement, il pourrait être envisagé une utilisation prophylactique du fibrinogène pour les patients présentant un taux inférieur à 1,8 g/L à l'admission en réanimation après une chirurgie cardiaque. Un tel protocole, qui ne prendrait pas en compte la présence éventuelle d'un saignement, pourrait cependant entraîner un « sur

traitement » non négligeable, associé par ailleurs à une augmentation des coûts.

Ce seuil, qui diffère probablement selon les centres, reste néanmoins un bon facteur prédictif de saignement, et sa connaissance doit donc certainement inciter à une surveillance clinique et biologique plus rapprochée pouvant faire évoquer un saignement anormal visible ou non. Il pourrait aussi être envisagé qu'en cas de saignement anormal, par exemple supérieur à 2 mL/kg/h dans les premières heures postopératoire, l'usage d'un concentré de fibrinogène soit plus systématique, en particulier en cas de fibrinogénémie inférieure à 1,8 voire 2 g/L, pratique réalisée désormais dans notre service de réanimation chirurgicale cardiaque.

Enfin, l'utilisation des méthodes d'analyse qualitative de la coagulation telles que la thromboélastographie (57) et la thromboélastométrie (ROTEM)(39), qui connaissent un essor croissant, pourrait améliorer la prise en charge thérapeutique des troubles de l'hémostase et du saignement après une chirurgie cardiaque. Le ROTEM, dont la particularité est d'être plus stable et plus simple d'utilisation que la thromboélastographie, et de pouvoir réaliser plus de mesures simultanément, permet notamment la mesure du FIBTEM.(58) Le FIBTEM évalue spécifiquement les besoins en fibrinogène puisqu'en présence de cytochalasine D bloquant les thrombocytes, le caillot apparaissant dans le ROTEM dépend uniquement de la formation et de la polymérisation de la fibrine. Il existe une bonne corrélation entre la fermeté maximale du caillot (MCF) et le taux de fibrinogène mesuré par la méthode de

Clauss et l'intérêt de son utilisation a été montré en chirurgie cardiaque.(59-61) L'utilisation combinée de l'EXTEM et du FIBTEM permet par ailleurs de différencier une thrombopénie d'une hypofibrinogénémie en moins de 20 minutes.(62) L'utilisation du ROTEM permet ainsi de réduire la transfusion de produits sanguins labiles en chirurgie cardiaque,(56, 58, 63) et ce d'autant plus qu'un protocole est établi.(39) L'arrivée récente du ROTEM sur le CHU d'Angers amène des perspectives d'avenir quant à la place de ce dispositif dans la prise en charge du saignement et de l'hypofibrinogénémie après chirurgie cardiaque. Des études en cours évaluent l'intérêt très probable de ce dispositif dans ce contexte, en particulier pour différencier le type d'action thérapeutique à envisager selon la situation hémorragique, à savoir perfusion de fibrinogène, administration d'un agent antifibrinolytique, transfusion de concentrés plaquettaires ou de plasma, ou encore reprise chirurgicale.

4.5 Limites de cette étude

Notre étude comporte un certain nombre de limites. Il s'agit d'une étude rétrospective et certaines données concernant par exemple les taux de fibrinogène préopératoires et la quantification et qualification des volumes liquidiens recueillis dans les drainages n'ont pas pu être relevés ou ont pu être relevés de manière partielle. Il s'agissait cependant d'une base de données recueillies prospectivement et l'utilisation de cette base a permis le recueil des données d'un grand nombre de patients.

Nous avons par ailleurs choisi comme critère de jugement principal un saignement anormal défini comme un volume supérieur au 90^{ème} percentile du volume total recueilli dans les drainages sur l'ensemble des patients. D'autres définitions auraient pu être choisies, en utilisant par exemple le volume de saignement à H+1 ou à H+24 de l'intervention, mais notre définition nous permettait d'obtenir une valeur cliniquement significative puisqu'elle correspond au moment où les praticiens estiment que les drains peuvent être retirés. Le saignement aurait pu aussi être estimé par comparaison des taux d'hémoglobine ou d'hématocrite entre le postopératoire immédiat et la sortie d'hospitalisation. A l'inverse d'autres chirurgies, cette estimation aurait pu être biaisée par la présence fréquente d'une hémodilution après la CEC ou après expansion volémique et à l'inverse par l'utilisation fréquente des diurétiques par la suite au cours de l'hospitalisation.

Enfin, nous n'avons pas évalué l'impact du taux de fibrinogène des patients sur la transfusion postopératoire, sur les complications, sur les durées d'hospitalisation et sur la mortalité. Des analyses secondaires pourraient être réalisées, par exemple en regardant ces différents paramètres selon la présence d'un taux de fibrinogène postopératoire bas ou plus élevé.

5 CONCLUSION

Cette étude est à notre connaissance l'étude s'intéressant au lien entre le taux de fibrinogène postopératoire et le saignement après chirurgie cardiaque ayant inclus le plus grand nombre de patients. Elle confirme le rôle majeur du fibrinogène dans l'hémostase après une chirurgie sous CEC, avec une relation inversement proportionnelle entre le taux de fibrinogène postopératoire immédiat et le volume total de saignement. Dans notre centre, avec les caractéristiques liées à nos patients et aux modalités de CEC et de prise en charge des patients, un taux de fibrinogène inférieur à 1,8 g/L en postopératoire immédiat semble être un bon facteur prédictif de saignement anormal. Ces résultats confirment l'intérêt probable formulé par les récentes recommandations européennes d'une supplémentation en fibrinogène en dessous d'un seuil situé entre 1,5 et 2 g/L, tout particulièrement en situation hémorragique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ucar HI, Oc M, Tok M, Dogan OF, Oc B, Aydin A, et al. Preoperative fibrinogen levels as a predictor of postoperative bleeding after open heart surgery. *Heart Surg Forum*. 2007;10(5):E392-6.
2. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med*. 2004;30(10):1873-81.
3. Moulton M, Creswell L, Mackey M, Cox J, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111(5):1037-46.
4. Parr KG, Patel MA, Dekker R, Levin R, Glynn R, Avorn J, et al. Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17(2):176-81.
5. Essa Y, Zeynalov N, Sandhaus T, Hofmann M, Lehmann T, Doenst T. Low Fibrinogen Is Associated with Increased Bleeding-Related Re-exploration after Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017.
6. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW, Jr., Spitznagel E, Lappas DG. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 1996;82(1):13-21.
7. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, Dobrkovska A, Devay J, Haertel S, et al. Pharmacokinetic properties of a pasteurised fibrinogen concentrate. *Transfus Apher Sci*. 2005;32(3):239-46.
8. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1894-904.

9. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004;10(5):593-628.
10. Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, Bernstein J, Manco-Johnson MJ. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost*. 2011;9(9):1687-704.
11. Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood*. 2013;121(10):1712-9.
12. Lisman T, de Moerloose P. The Role of Fibrinogen and Factor XIII in Hemostasis, and the Identification and Treatment of Associated Disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(4):331-2.
13. Sørensen B TM, Larsen OH, Laursen PN, Fenger-Eriksen C, Rea CJ. The role of fibrinogen: a new paradigm in the treatment of coagulopathic bleeding. *Thromb Res*. 2011;128(Suppl 1):S13-6.
14. Shams Hakimi C, Fagerberg Blixter I, Hansson EC, Hesse C, Wallen H, Jeppsson A. Effects of fibrinogen and platelet supplementation on clot formation and platelet aggregation in blood samples from cardiac surgery patients. *Thromb Res*. 2014;134(4):895-900.
15. Sadeghi M, Atefyekta R, Azimaraghi O, Marashi SM, Aghajani Y, Ghadimi F, et al. A randomized, double blind trial of prophylactic fibrinogen to reduce bleeding in cardiac surgery. *Braz J Anesthesiol*. 2014;64(4):253-7.
16. Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, Schoones J, Brand A, Klautz R, et al. The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(3):292-8.

17. Stammers A, Trowbridge C. Principles of oxygenator function: gas exchange, heat transfer and operation. In: Gravlee GP, Davis RF, Stammers AH, Ungerleider RM, eds. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice* Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. 2008:47-63.
18. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion*. 2004;44(10):1453-62.
19. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1608-16.
20. Kindo M, Hoang Minh T, Gerelli S, Perrier S, Meyer N, Schaeffer M, et al. Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Thromb Res*. 2014;134(2):360-8.
21. Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, Likosky DS, Groom RC, Clark C, et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I43-8.
22. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood*. 2001;97(5):1180-95.
23. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*. 1993;269(23):3024-9.
24. Rutledge R, Sheldon GF, Collins ML. Massive transfusion. *Crit Care Clin*. 1986;2(4):791-805.

25. Grocott MP, Hamilton MA. Resuscitation fluids. *Vox Sang*. 2002;82(1):1-8.
26. Waxman K. Are resuscitation fluids harmful? *Crit Care Med*. 2000;28(1):264-5.
27. Auler J, Jr., Bonetti E, Hueb A, al. e. Effects of massive transfusion on oxygen availability. *Rev Paul Med*. 1998;116:1675-80.
28. Jobes DR AG, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(1):36-45.
29. Baufreton C, Corbeau JJ, Pinaud F. [Inflammatory response and haematological disorders in cardiac surgery: toward a more physiological cardiopulmonary bypass]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006;25(5):510-20.
30. Wahba A, Rothe G, Lodes H, Barlage S, Schmitz G, Birnbaum DE. Predictors of blood loss after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11(7):824-7.
31. Leong JY, Baker RA, Shah PJ, Cherian VK, Knight JL. Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(3):928-33.
32. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010;14(2):R52.
33. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood T, Adjuvant T. 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. *Anesthesiology*. 2006;105(1):198-208.

34. Jansen JO, Thomas R, Loudon MA, Brooks A. Damage control resuscitation for patients with major trauma. *BMJ*. 2009;338:b1778.

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

36. Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth*. 2009;102(6):793-9.

37. Grottke O, Braunschweig T, Henzler D, Coburn M, Tolba R, Rossaint R. Effects of different fibrinogen concentrations on blood loss and coagulation parameters in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Crit Care*. 2010;14(2):R62.

38. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):79-111.

39. 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):CD007871.

40. Sørensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol*. 2010;149(6):834-43.

41. Lunde J, Stensballe J, Wikkelsø A, Johansen M, Afshari A. Fibrinogen concentrate for bleeding--a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(9):1061-74.
42. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion*. 2008;48(10):2152-8.
43. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, Hellstern P, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1101-7.
44. Fassin W, Himpe D, Alexander JP, Borms S, Theunissen W, Muylaert P, et al. Predictive value of coagulation testing in cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1991;42(4):191-8.
45. Ranucci M, Jeppsson A, Baryshnikova E. Pre-operative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients: an evaluation of different trigger values. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(4):427-33.
46. Khuri SF, Wolfe JA, Josa M, Axford TC, Szymanski I, Assousa S, et al. Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(1):94-107.
47. Liu G, McNicol PL, McCall PR, Bellomo R, Connellan J, McInnes F, et al. Prediction of the mediastinal drainage after coronary artery bypass surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2000;28(4):420-6.
48. Pillai RC, Fraser JF, Ziegenfuss M, Bhaskar B. The Influence of Circulating Levels of Fibrinogen and Perioperative Coagulation Parameters on Predicting

Postoperative Blood Loss in Cardiac Surgery:A Prospective Observational Study. *Journal of Cardiac Surgery*. 2014;29(2):189-95.

49. Walden K, Jeppsson A, Nasic S, Backlund E, Karlsson M. Low preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with excessive bleeding after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(4):1199-206.

50. Turan A, Yang D, Bonilla A, Shiba A, Sessler DI, Saager L, et al. Morbidity and mortality after massive transfusion in patients undergoing non-cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2013;60(8):761-70.

51. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(2):283-92.

52. Valentijn TM, Hoeks SE, Bakker EJ, van de Luitgaarden KM, Verhagen HJ, Stolker RJ, et al. The impact of perioperative red blood cell transfusions on postoperative outcomes in vascular surgery patients. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(3):511-9.

53. Réanimation SFdAed. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesthésie & Réanimation*. 2015;Volume 1(Issue 1):62-74.

54. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17(2):R76.

55. Li JY, Gong J, Zhu F, Moodie J, Newitt A, Uruthiramoorthy L, et al. Fibrinogen Concentrate in Cardiovascular Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2018.

56. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth*. 2009;102(6):785-92.
57. Hategan A, Gersh KC, Safer D, Weisel JW. Visualization of the dynamics of fibrin clot growth 1 molecule at a time by total internal reflection fluorescence microscopy. *Blood*. 2013;121(8):1455-8.
58. Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res*. 2016;203(2):424-33.
59. Solomon C, Baryshnikova E, Schlimp CJ, Schochl H, Asmis LM, Ranucci M. FIBTEM PLUS provides an improved thromboelastometry test for measurement of fibrin-based clot quality in cardiac surgery patients. *Anesth Analg*. 2013;117(5):1054-62.
60. Miesbach W, Schenk J, Alesci S, Lindhoff-Last E. Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. *Thromb Res*. 2010;126(6):e428-33.
61. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fleron MH, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost*. 2009;101(2):394-401.
62. Zaky A. Thromboelastometry Versus Rotational Thromboelastography in Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;21(3):206-11.
63. Bolliger D, Tanaka KA. Roles of thrombelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfus Med Rev*. 2013;27(4):213-20.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des effectifs en fonction du volume de saignement total recueilli dans les drains lors de l'hospitalisation (en mL)	22
Figure 2 : Diagramme de Flux	24
Figure 3 : Saignement anormal en fonction du type de chirurgie	27
Figure 4 : A, répartition des patients selon le taux de fibrinogène à l'admission en réanimation ; B, points représentant pour chaque patient le fibrinogène à l'admission et le volume total recueilli par les drains.	30
Figure 5 : Courbe ROC des sensibilités et spécificités d'un seuil de fibrinogène de 1,8 g/L à l'admission en réanimation pour prédire la survenue d'un saignement postopératoire en chirurgie cardiaque.	31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques préopératoires des patients.....	26
Tableau 2 : Caractéristiques biologiques préopératoires.....	26
Tableau 3 : Caractéristiques peropératoires des patients.....	27
Tableau 4 : Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation.....	28
Tableau 5 : Transfusion et perfusion de fibrinogène périopératoires.....	28
Tableau 6 : Caractéristiques à la sortie.....	29
Tableau 7 : Sensibilité et spécificité en fonction du taux de fibrinogène.....	31

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	7
PLAN	8
RÉSUMÉ	9
1 INTRODUCTION.....	10
1.1 Chirurgie cardiaque et saignement.....	10
1.2 Plaquettes et fibrinogène, plaques tournantes de la coagulation.....	10
1.3 Saignement en chirurgie cardiaque et fibrinogène.....	11
1.4 Morbi-mortalité liée à la transfusion	12
1.5 Anomalies de l'hémostase liées à la CEC.....	13
1.6 L'intérêt du fibrinogène	17
1.7 Objectif de l'étude	18
2 MATERIEL ET METHODE	19
2.1 Type d'étude	19
2.2 Patients	19
2.2.1 Critères d'inclusion	19
2.2.2 Critères de non-inclusion.....	20
2.2.3 Critères d'exclusion	20
2.3 Anesthésie et circulation extra-corporelle	20
2.4 Critère de jugement et analyse statistique	22
3 RESULTATS.....	24
3.1 Population	24
3.2 Caractéristiques des patients	25
3.2.1 Période préopératoire	25
3.2.2 Période peropératoire	27
3.2.3 Période postopératoire	27
3.3 Fibrinogène à l'admission en réanimation et risque de saignement postopératoire anormal	29
4 DISCUSSION.....	32
4.1 Taux de fibrinogène et saignement postopératoire	32
4.2 Volume de saignement postopératoire.....	34
4.3 Impact clinique et prise en charge du saignement.....	36
4.4 Perspectives	37
5 CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE	42
LISTE DES FIGURES	50
LISTE DES TABLEAUX	51
TABLE DES MATIÈRES.....	52
ANNEXE	53
Annexe 1 : EUROScore.....	53
Annexe 2 : Saignement anormal pour les chirurgies sans CEC	53

ANNEXE

Annexe 1 : EUROScore

EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)

Variables (aide)	Valeurs	Bêta (Logistic EuroSCORE)	Points (EuroSCORE)
Age (années)	0 <input type="button" value="Valider"/>		0
Sexe féminin	<input type="checkbox"/>	0	0
Urgence	<input type="checkbox"/>	0	0
Créatininémie > 200 µmol/ L	<input type="checkbox"/>	0	0
Fraction d'Ejection VG	<input type="checkbox"/>	0	0
BPCO	<input type="checkbox"/>	0	0
Chirurgie de l'aorte thoracique	<input type="checkbox"/>	0	0
Artériopathie périphérique	<input type="checkbox"/>	0	0
Troubles neurologiques	<input type="checkbox"/>	0	0
Endocardite active	<input type="checkbox"/>	0	0
Etat préopératoire critique	<input type="checkbox"/>	0	0
Angor instable	<input type="checkbox"/>	0	0
Infarctus myocardique (< 90 jours)	<input type="checkbox"/>	0	0
PAPS > 60 mmHg	<input type="checkbox"/>	0	0
Chirurgie cardiaque antérieure	<input type="checkbox"/>	0	0
Réparation septale postinfarctus	<input type="checkbox"/>	0	0
Chir. cardiaque associée ou non aux coronaires	<input type="checkbox"/>	0	0
<input type="button" value="Effacer"/>	Logistic EuroSCORE: 0 Logit = -4.789594 + Somme (bêta) + 0.0666354 *Xi (Xi = 1 si âge < 60; Xi augmente d'un point par année au delà). Mortalité prédite= $e^{(Logit)} / (1 + e^{(Logit)})$		EuroSCORE: 0 EuroSCORE= Somme (points)

Annexe 2 : Saignement anormal pour les chirurgies sans CEC

	Groupe contrôle	Saignement anormal
CEC	4176 (89.9)	467 (10.1)
Sans CEC	102 (90.3)	11 (9.7)

En nombre de patients (pourcentage). Le p est de 0.91. L'Odd Ratio est de 0.964 [0.514 :1.809]

Le taux de fibrinogène à l'arrivée en réanimation : un facteur prédictif de saignement postopératoire en chirurgie cardiaque

RÉSUMÉ

Introduction : En chirurgie cardiaque, le saignement postopératoire est une complication fréquente associée à une augmentation de la transfusion et de la morbi-mortalité. Les anomalies de l'hémostase, favorisées par l'utilisation d'une circulation extra-corporelle (CEC), sont souvent responsables de ce saignement. Le taux de fibrinogène, en particulier, est abaissé en postopératoire immédiat de chirurgie cardiaque. Le modèle de CEC angévin présente des particularités visant à réduire les conséquences sur le saignement et la coagulation postopératoires et l'impact du taux de fibrinogène n'a pas été évalué dans ce cas. Le but était d'établir un seuil de fibrinogène postopératoire immédiat, prédictif d'un saignement anormal après chirurgie cardiaque.

Matériels et Méthodes : Étude rétrospective observationnelle monocentrique réalisée à partir de la base de données prospective des patients opérés de chirurgie cardiaque sous CEC entre 2002 et 2011 au CHU d'Angers. Les données recueillies étaient comparées entre un groupe ayant un saignement postopératoire anormal, défini comme dépassant le 90^{ème} percentile du volume de sang recueilli à l'ablation des drains sur la totalité des patients inclus, soit 775 mL, et un groupe contrôle. Le taux de fibrinogène était comparé entre ces groupes et des analyses évaluant sensibilité/spécificité de différents seuils de fibrinogène, avec réalisation d'une courbe ROC ont été réalisées.

Résultats : 4643 patients ont été inclus, dont 454 présentant un saignement postopératoire anormal (9,8 %). À l'admission en réanimation, le fibrinogène était de $2,2 \pm 0,7$ g/L dans le groupe contrôle contre $1,8 \pm 0,7$ g/L dans le groupe saignement anormal ($p < 0,001$). Le seuil de 1,8 g/L permettait d'obtenir une aire sous la courbe ROC de 0,693 [0,666 ; 0,720] avec une sensibilité de 68 % et une spécificité de 61 % pour prédire la survenue d'un saignement anormal.

Conclusion : Dans cette étude, le fibrinogène est un marqueur prédictif de saignement anormal après chirurgie cardiaque, en particulier en cas de valeur inférieure à 1,8 g/L à l'admission en réanimation. Cette étude confirme l'intérêt probable d'un traitement par fibrinogène en dessous d'un seuil de 1,5-2 g/L en situation hémorragique, comme recommandé.

Mots-clés : saignement postopératoire, fibrinogène, chirurgie cardiaque, transfusion, hémostase

Fibrinogen level after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a predictor of postoperative bleeding

ABSTRACT

Introduction : Postoperative bleeding is a frequent complication of cardiac surgery, associated with transfusion, morbidity and mortality. Hemostasis disease, because of cardiopulmonary bypass, is often responsible of this bleeding. In particular, cardiac surgery is associated with low postoperative fibrinogen level. The cardiopulmonary bypass model of the teaching hospital of Angers tries to minimize consequences on bleeding and hemostasis disease. Level fibrinogen impact has not been evaluated in this case. The aim of the study was to establish a postoperative fibrinogen level, that would be predictive of postoperative bleeding after cardiac surgery.

Materials and Methods : Retrospective, observational, single-center study, from a database of patients following cardiac surgery with CPB from 2002 to 2011. Excessive bleeding group was defined as patients with a removal of Redon drain output exceeded the 90th percentile of distribution, that is 775mL. Fibrinogen levels were compared with a control group and sensibility and specificity of different levels were analyzed with a ROC curve.

Results : A total of 454 patients, on 4643 patients included, were identified as having excessive bleeding. At admission to the intensive care unit, the fibrinogen levels were 2.2 ± 0.7 g/L and 1.8 ± 0.7 g/L in control and excessive bleeding group, respectively ($p < 0.001$). The best rate of fibrinogen level was 1.8 g/L with a AUC of 0.693 [0.666 ; 0.720], a sensibility of 68% and specificity of 61% for predicting excessive postoperative bleeding.

Conclusion : In this study, fibrinogen is a powerful predictor of excessive bleeding after cardiac surgery. It confirms the interest of fibrinogen concentrate treatment under the rate of 1.5-2g/L, as recommended by the recent guidelines.

Keywords : postoperative bleeding, fibrinogen level, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, CPB hemostasis, transfusion