

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2015

Thèse n°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

et

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE option Pharmacie Hospitalière
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement
le 02 octobre 2015 à Nantes
par Mademoiselle CHAPPE Marion

Etude rétrospective sur l'intérêt de l'utilisation du concentré de
fibrinogène au bloc de chirurgie cardiaque du CHU de Rennes

Composition du jury :

Président : Monsieur le Docteur DUPUIS Antoine

Membres : Madame le Docteur POTIN Sophie

Madame le Docteur DAVIET Lauren

Monsieur le Docteur HUON Jean-François

Directeur de thèse : Madame le Docteur CARDIET Isabelle



PHARMACIE

LISTE DES ENSEIGNANTS

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire

- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Chimie Analytique

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- PERKINS Marguerite

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Antoine Dupuis, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci d'avoir accepté de vous déplacer sur Nantes. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Madame le Docteur Isabelle Cardiet, ma directrice de thèse. Merci de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir encadrée tout au long de l'étude. Travailler à tes côtés fut une expérience enrichissante ; je t'exprime toute ma reconnaissance et mon estime.

A Madame le Docteur Lauren Daviet, merci de m'avoir donné l'occasion de travailler sur ce sujet et d'avoir accepté de juger cette thèse. Merci pour votre contribution à ce travail et de vous être rendue disponible pour assister à ma soutenance.

A Madame le Docteur Sophie Potin, merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Merci de m'avoir accordé du temps pour juger ce travail et assister à ma soutenance.

A Monsieur le Docteur Jean-François Huon, merci d'avoir accepté d'être un membre de mon jury de thèse. Merci pour ta bonne humeur, ta disponibilité ainsi que tes conseils avisés.

A Monsieur le Professeur Alain Leguerrier, merci d'avoir autorisé mon travail dans votre service. Merci à Mesdames Sylvie Marié et Anne Ingels, de la cellule de recherche clinique du service de CTCV pour m'avoir aidée dans mon recueil de données et dans mes statistiques. Merci au Docteur Hervé Gouëzec de m'avoir permis l'accès aux données de l'EFS du CHU de Rennes.

Aux équipes de la Pharmacie des centres hospitaliers de Niort, Lorient, Rennes et Nantes. Merci de m'avoir si bien encadrée tout au long de mon internat.

A ma famille, merci d'avoir toujours été à mes côtés et de m'avoir soutenue pendant toutes ces années d'études. Ma réussite est aussi la vôtre.

A ma sœur Julie, merci de m'avoir toujours montré la voie à suivre.

A mes amis d'enfance, Fanny et Alexandrine. Merci pour toutes ces bonnes années ensemble à Ste Ge ; la maternelle et le CM1 ce n'était que le début de notre belle amitié.

A Laura, Marie (et Eric), Mélanie, Laurent, Alban, Ethel. Paris V c'est bien pour devenir pharmacien, mais c'est encore mieux pour créer des liens qui perdurent.

A Carine, je n'étais qu'un bébé interne en arrivant à Niort, me voilà (je l'espère) Docteur ; merci de m'avoir guidée à travers mes premiers pas et montrer l'exemple.

A Estelle, Guillaume, Enora et Charly. La Bretagne ça vous gagne ; merci pour ce semestre à Lorient et pour toute votre amitié et votre soutien.

A mes co-internes rennais ; notamment Jérémy, Amandine, Marine et Fanny. Cet été à vos côtés fût bien agréable.

A Laurence, parce qu'il n'y aurait pas eu ce fameux binôme Marion-Laurence sans toi. Merci pour ton amitié et de ton soutien pendant ces années, et merci pour tous ces grands moments passés ensemble.

A Pauline, Camille, Nicolas, Julien, Clémentine et l'ensemble de mes co-internes et chefs nantais. Merci pour votre affection et votre support et pour tous ces souvenirs mémorables.

A Lili.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIÈRES	5
LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES ANNEXES	12
INTRODUCTION	13
PARTIE 1: Généralités	14
SECTION A : La chirurgie cardiaque.....	15
I. Types d'interventions nécessitant une CEC	15
1) Remplacement valvulaire (RV) :.....	15
2) Plastie :	17
3) Pontage coronarien :.....	17
4) Chirurgie de l'aorte :.....	17
5) Myxome :.....	18
6) Cardiopathies congénitales :.....	18
7) Assistance circulatoire mécanique :.....	18
8) Transplantation :	19
II. La Circulation extra-corporelle	19
1) Principe de la CEC :.....	19
2) Déroulement d'une CEC :.....	20
3) Suivi des patients opérés :.....	21
4) Complications de la chirurgie cardiaque :.....	22
a) Complications cardio-vasculaires :.....	22
b) Complications pulmonaires :.....	23
c) Complications rénales :.....	23
d) Complications infectieuses :.....	23
e) Complications neurologiques :.....	23
f) Complications inflammatoires :	23
g) Complications hématologiques :.....	24
SECTION B : Le Fibrinogène	25
I. Hémostase et coagulation.....	25
1) Mécanisme de la coagulation :	26
2) Exploration biologique de la coagulation :.....	27
3) Saignements en chirurgie cardiaque:.....	28
a) Effets de la CEC sur l'hémostase :	29
b) Prévention des saignements :.....	30
II. Fibrinogène et CEC	31
1) Le Clottafact® :	31
2) Gestion de l'hémorragie en CEC :.....	33
a) Colles hémostatiques :	33

b)	Facteurs de la coagulation :	34
c)	Fibrinogène :	34
d)	Transfusion sanguine :	34
3)	Rationnel de l'utilisation du fibrinogène lors d'une CEC :	37
a)	Utilisation prophylactique du Clottafact® :	37
b)	Utilisation périopératoire du Clottafact® :	38
PARTIE 2: Etude menée au Centre Hospitalier Universitaire de Rennes: utilisation		
du concentré de fibrinogène en chirurgie cardiaque par CEC		
		42
Section A : Présentation de l'étude et résultats		
		43
I.	Présentation de l'étude.....	43
1)	Situation du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes :	43
2)	Activité du bloc opératoire de chirurgie cardiaque :	43
3)	Contexte de l'étude :	43
4)	Objectifs de l'étude :	44
II.	Matériel et méthodes	45
1)	Population de l'étude :	45
2)	Données recueillies :	45
3)	Présentation de l'analyse statistique :	47
III.	Résultats.....	48
1)	Population :	48
2)	Bilans de coagulation :	51
3)	Types de chirurgie :	52
4)	Prescription médicamenteuse au bloc CTCV :	56
5)	Données transfusionnelles :	60
6)	Suivi des patients :	62
Section B : Discussion		
		67
I.	Critique de l'étude.....	67
1)	Points forts de l'étude :	67
2)	Limites de l'étude :	68
II.	Analyse des résultats.....	68
1)	Effets de l'administration du Clottafact® :	68
a)	Transfusion sanguine :	69
b)	Complications post-chirurgicales :	70
c)	Durée de séjour hospitalier :	71
2)	Observation des pratiques professionnelles au bloc CTCV :	71
3)	Synthèse :	73
CONCLUSION		
		75
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		
		76
ANNEXES.....		
		79

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CEC : Circulation Extra-Corporelle

CTCV : Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

COMEDIMS: Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

OMS : Organisation mondiale de la santé

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

RV: Remplacement Valvulaire

ECG : Electrocardiogramme

ETT : Echographie Trans-Thoracique

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Acquis

SIRS: Systemic Inflammatory Reaction Syndrome

TP : Taux de Prothrombine

TCA : Taux de Céphaline avec Activateur

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

ROTEM : Test de thrombo-élastométrie rotative

AVK: Anti-Vitamine K

INR: International Normalized Ratio

PPSB: Prothrombine Proconvertine Stuart B

MDS: Médicament Dérivé du Sang

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

NFS : Numération Formule Sanguine

PSL: Produit Sanguin Labile

CGR : Concentré de Globules Rouges

PFC : Plasma Frais Congelé

CP : Concentré Plaquettaire

CPA : Concentré Plaquettaire d'Aphérèse

MCP : Concentré plaquettaire standard

EFS: Etablissement Français du Sang

TRALLI : Transfusion-Related Acute Lung Injury

MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique

T2A: Tarification à l'Activité

GHM: Groupe Homogène de Malades

GHS: Groupe Homogène de Séjour

ARS: Agence Régionale de Santé

IMC : Indice de Masse Corporelle

IR : Insuffisance Rénale

HTA : Hypertension Artérielle

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

AOMI : Artériopathie Obstructive des Membres Inférieurs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

RAD : Retour à domicile

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

HAD : Hospitalisation à Domicile

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation d'un rétrécissement aortique

Source : CHU Dijon

http://chircardiaque-dijon.fr/Pages/chir_cardiaque_patho_retraortique.php

Figure 2 : Représentation d'un remplacement de valve

Source : Clinique universitaire Saint-luc

[http://www.saintluc.be/\[...\]/chirurgie-valvulaire.html/](http://www.saintluc.be/[...]/chirurgie-valvulaire.html/)

Figure 3 : Représentation d'un pontage coronarien

Source :

http://www.docvadis.fr/dr.g.burger.cardio/page/ma_maladie/l_infarctus/je_vais_avoir_un_pontage_coronaire.html

Figure 4 : Assistance circulatoire par pompe de type Heart Mate II

Source : Hospices Civiles de Lyon

<http://www.chircardio-lyon.org/chirurgies/transplantation-coeur-artificiel.php>

Figure 5 : Circuit de CEC au bloc chirurgical

Source : Chirugiens cardiaques associés

<http://www.chirurgien-cardiaque.com/la-circulation-extra-corporelle.html>

Figure 6 : Schéma général d'une CEC

Source : Chirugiens cardiaques associés

<http://www.chirurgien-cardiaque.com/la-circulation-extra-corporelle.html>

Figure 7 : Structure protéique du fibrinogène

Source : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fibrinandligand.png>

Figure 8 : Représentation schématique de l'hémostase

Source : <http://guide-ide.com/lhemostase/>

Figure 9 : Cascade de la coagulation

Source : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa3.php>

Figure 10 : Evolution des consommations de Clottafact® au CHU de Rennes entre 2011 et 2014

Figure 11 : Evolution des dépenses associées à l'utilisation de Clottafact® au CHU de Rennes entre 2011 et 2014

Figure 12 : Algorithme transfusionnel de l'institut de cardiologie de Montréal guidé par le ROTEM

Figure 13 : Répartition des clairances rénales de la population

Figure 14 : Traitement personnel anticoagulant dans la population

Figure 15 : Comorbidités des patients des sous-groupes de l'étude

Figure 16 : Types de chirurgies par CEC effectuées en 2014 au bloc CTCV

Figure 17 : Pourcentage de patients transfusés dans chaque sous-groupe

Figure 18 : Quantité de PSL transfusés dans chaque sous-groupe

Figure 19 : Taux de reprise chez les patients de l'étude

Figure 20 : Complications post-chirurgicales de la population étudiée

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Liste des facteurs de coagulation

Tableau II : Consommation de PSL en CTCV en 2014

Tableau III : Dépenses liées à la consommation de PSL en CTCV en 2014

Tableau IV : Caractéristiques physiques de la population étudiée

Tableau V : Répartition des [Fg] des patients en per-opératoire

Tableau VI : Répartition des [Fg] des patients en post-opératoire

Tableau VII : Répartition des opérations effectuées au bloc CTCV selon le groupe de patients

Tableau VIII : Nombre d'interventions réalisées selon le chirurgien

Tableau IX : Durée moyenne de CEC selon le type d'intervention

Tableau X : Comparaison des durées de CEC entre les deux groupes patients

Tableau XI : Type de chirurgie effectuée dans les sous-groupes de l'étude comparative

Tableau XII : Prescription de médicaments favorisant l'hémostase chez les patients de l'étude

Tableau XIII : Prescription de Clottafact[®] selon l'anesthésiste

Tableau XIV : Moment de prescription du Clottafact

Tableau XV : Dose moyenne de Clottafact[®] prescrite

Tableau XVI : Dose moyenne de Clottafact[®] prescrite selon l'anesthésiste

Tableau XVII : Appariement chirurgien-anesthésiste pour les interventions du groupe « fibrinogène » de 2014

Tableau XVIII : Conditions de transfusion selon les sous-groupes de patients

Tableau XIX : Volume de saignements des premières 24 heures post-CEC

Tableau XX : Volume de sang autotransfusé aux patients

Tableau XXI : Nature des reprises au bloc opératoire

Tableau XXII : Comparaison des durées de séjour des sujets de l'étude

Tableau XXII : Devenir des patients à leur sortie du service de CTCV

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil de données utilisée pour l'étude, exemple d'un patient du groupe « Fibrinogène »

INTRODUCTION

La chirurgie cardiaque par la technique de Circulation extra-corporelle (CEC) est une intervention lourde, à cœur ouvert, induisant de nombreuses conséquences physiopathologiques chez les patients opérés. La principale complication est un déséquilibre de l'hémostase du patient pouvant engendrer une hémorragie incoercible et ainsi potentiellement le décès du patient.

Le concentré de fibrinogène est l'une des thérapeutiques mises à disposition des anesthésistes pour contrer l'hémorragie. Dans un premier temps réservé aux substitutions des déficits en fibrinogène, ce médicament a bénéficié d'un intérêt croissant des spécialistes en chirurgie cardiaque. De nombreuses études ont dès lors été réalisées au cours des dernières années pour faire part d'un intérêt potentiel de l'administration de fibrinogène chez les patients opérés par CEC, le fibrinogène étant la molécule centrale du mécanisme de l'hémostase.

En corrélation avec ce nombre croissant d'études publiées sur le sujet, une forte augmentation des prescriptions de concentré de fibrinogène dans le service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (CTCV) du CHU de Rennes a été relevée. Ce produit, commercialisé en France sous le nom de Clottafact[®], est un médicament coûteux dont la prescription doit répondre aux règles de bon usage et dont la consommation est surveillée par la pharmacie de l'établissement de santé.

Actuellement, il n'existe pas de consensus établi sur les bénéfices, les risques ou la dose optimale de Clottafact[®] à utiliser en chirurgie cardiaque. Ainsi, une étude rétrospective incluant les patients opérés par CEC au cours de l'année 2014 a pu être mise en place avec l'aval du personnel médical du bloc CTCV et de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) du CHU. Les objectifs de cette étude étant, d'une part d'évaluer l'impact de l'utilisation du concentré de fibrinogène sur les patients au niveau de la quantité de produits sanguins transfusés, de leurs complications post-chirurgicales et de leur durée de séjour hospitalier, puis d'autre part d'analyser les pratiques des professionnels en CTCV (dose de concentré de fibrinogène prescrite, conditions de sa prescription).

La première partie de ce mémoire présente dans un premier temps la chirurgie cardiaque par CEC et ses effets sur l'organisme des patients opérés, puis dans un deuxième temps le rôle du fibrinogène et son intérêt thérapeutique dans la prise en charge des patients.

La deuxième partie détaille l'étude menée au Centre Hospitalier Universitaire de Rennes sur l'utilisation du concentré de fibrinogène au bloc opératoire du service de chirurgie cardiaque.

PARTIE 1

Généralités

SECTION A : La chirurgie cardiaque

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. Selon les chiffres de l'année 2011 de l'OMS, 17,3 millions de décès leurs sont imputables, soit environ 30% de la mortalité mondiale [1]. D'après des projections, ces maladies devraient rester la cause principale de décès dans le monde pour les années futures, malgré la mise en place de campagnes de prévention [2]. En France, avec environ 150 000 décès (30%) elles sont la deuxième cause de mortalité derrière les tumeurs (chiffres INSERM, 2011).

Le terme « maladie cardio-vasculaire » englobe toutes les pathologies qui affectent le fonctionnement du cœur et de la circulation sanguine. Dans notre étude, nous nous intéressons uniquement aux pathologies nécessitant une intervention chirurgicale à savoir les cardiopathies coronariennes (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque) et les cardiopathies myocardiques (touchant le muscle cardiaque et les valves). On peut classer les interventions en deux types :

- intervention « non lourde » sous anesthésie locale : dilatation de l'artère atteinte par un cathéter muni d'un ballonnet puis mise en place d'un stent qui permet le maintien du volume de l'artère
- intervention « lourde » sous anesthésie générale, pour les patients plus critiques, réalisée à cœur ouvert et permise grâce à la mise en place d'une circulation extra-corporelle (CEC) au bloc opératoire

Ces interventions lourdes et à haut risque hémorragique seront le sujet de notre étude.

I. Types d'interventions nécessitant une CEC

1) Remplacement valvulaire (RV) :

Il est effectué suite à un rétrécissement au niveau d'une des valves cardiaques : obstruction des valves résultant de calcifications, avec apparition d'un obstacle à l'éjection du ventricule gauche.

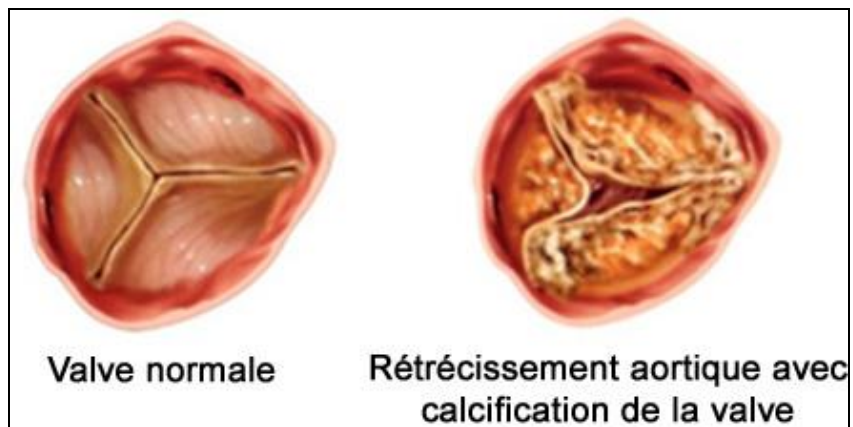


Figure 1 : Représentation d'un rétrécissement aortique

La valve calcifiée est retirée puis remplacée par une valve artificielle, soit une prothèse mécanique soit une bioprothèse.



Figure 2 : Représentation d'un remplacement de valve

2) Plastie :

Il s'agit d'une chirurgie de réparation de la valve lors d'une insuffisance ou de fuite: régurgitation du sang du ventricule gauche vers l'oreillette gauche au lieu de l'artère aorte. La technique est adaptée en fonction du type de lésions (réparation valvulaire, remodelage d'un anneau, résection partielle de valve, décalcification,....).

3) Pontage coronarien :

Son but est d'améliorer l'apport sanguin au muscle cardiaque, déficient en cas d'atteinte des artères coronaires par l'accumulation de plaques d'athérosclérose. Cette intervention implique l'utilisation d'un segment de vaisseau sanguin (artère mammaire ou veine saphène) prélevé ailleurs dans la circulation afin de créer un pontage destiné à contourner la section obstruée de la coronaire. Lorsque le cœur est remis en marche, le sang passe par le pontage et contourne la section rétrécie de l'artère malade.

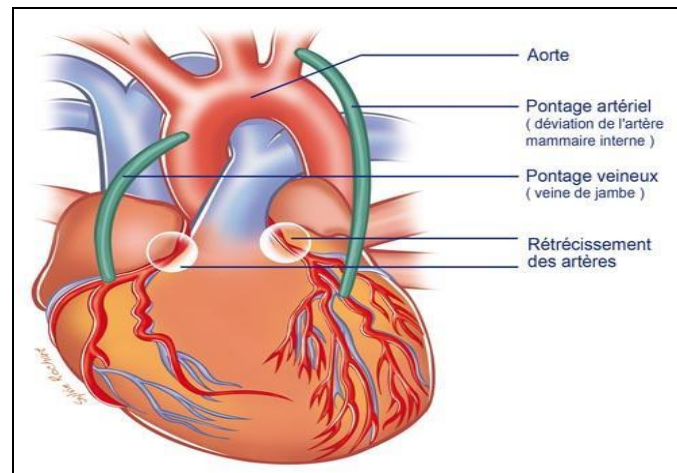


Figure 3: Représentation d'un pontage coronarien

4) Chirurgie de l'aorte :

Elle concerne les anévrismes aortiques (dilatation de l'aorte qui peut mener à la rupture), la dissection aortique et la coarctation aortique. L'anévrisme de l'aorte ascendante et la dissection de la crosse aortique sont des urgences vitales. Le remplacement du segment d'aorte atteint se fait le plus souvent avec un tube prothétique. Si le remplacement de la valve aortique est nécessaire, une prothèse valvulaire aortique est mise en place avant le remplacement de l'aorte.

5) Myxome :

C'est une tumeur bénigne du cœur. Elle siège le plus souvent au niveau de l'oreillette gauche. Elle se développe à partir de résidus embryonnaires mésenchymateux au niveau de la paroi qui sépare les oreillettes.

6) Cardiopathies congénitales :

Ce sont des pathologies fréquentes d'étiologie majoritairement inconnue. Elles comprennent notamment des malformations de la structure cardiaque : communication inter-auriculaire ou inter-ventriculaire avec circulation du sang entre les cavités plutôt que dans le reste de la circulation.

7) Assistance circulatoire mécanique :

Le but de l'assistance circulatoire est d'assurer le travail du cœur défaillant. Elle peut assister soit le cœur gauche, soit les deux ventricules. Elle est indiquée principalement chez les sujets en attente d'une greffe cardiaque ; mais peut être implantée pour une plus longue durée chez des patients présentant une contre-indication à la greffe.



Figure 4 : Assistance circulatoire par pompe de type Heart Mate II[®]

8) Transplantation :

La transplantation cardiaque consiste à greffer le cœur sain d'un donneur compatible à la place du cœur du cœur malade du patient. Elle est proposée à des patients avec une espérance de vie limitée (insuffisance cardiaque terminale, cardiomyopathie dilatée).

II. La Circulation extra-corporelle

La première intervention réussie sous CEC en France eut lieu en 1955. Depuis, une soixantaine de centres de chirurgies cardiaques furent créés, avec un nombre annuel d'interventions d'environ 40 000 (chiffres de la base de données de chirurgie cardiaque EPICARD) : 15 000 pontages, 12 000 RV, 5200 chirurgies mixtes (RV + pontage), 3800 plasties, 2600 chirurgies de l'aorte, 1000 assistances circulatoires et 400 transplantations.



Figure 5 : Circuit de CEC au bloc chirurgical

1) Principe de la CEC :

La CEC est utilisée pour remplacer temporairement la fonction de pompe du cœur et la fonction d'oxygénation des poumons durant les interventions de chirurgie cardiaque. Elle est utilisée lorsque des opérations doivent être effectuées sur un cœur immobile, exempt de flux sanguin facilitant ainsi les gestes du chirurgien.

Le sang veineux est généralement récupéré dans l'oreillette droite, shuntant ainsi la circulation pulmonaire, oxygéné par une membrane puis réinjecté dans le réseau artériel au niveau de la crosse de l'aorte, shuntant ainsi le ventricule gauche. Ce sang est drainé par une ou deux canules introduites par le chirurgien. Le circuit de CEC comporte des filtres, un dispositif thermique pour maintenir la température sanguine au niveau souhaité et un oxygénateur qui va jouer le rôle de poumon en assurant un échange O₂/CO₂. Enfin, le sang oxygéné est réinjecté dans la circulation artérielle par une canule insérée dans l'aorte.

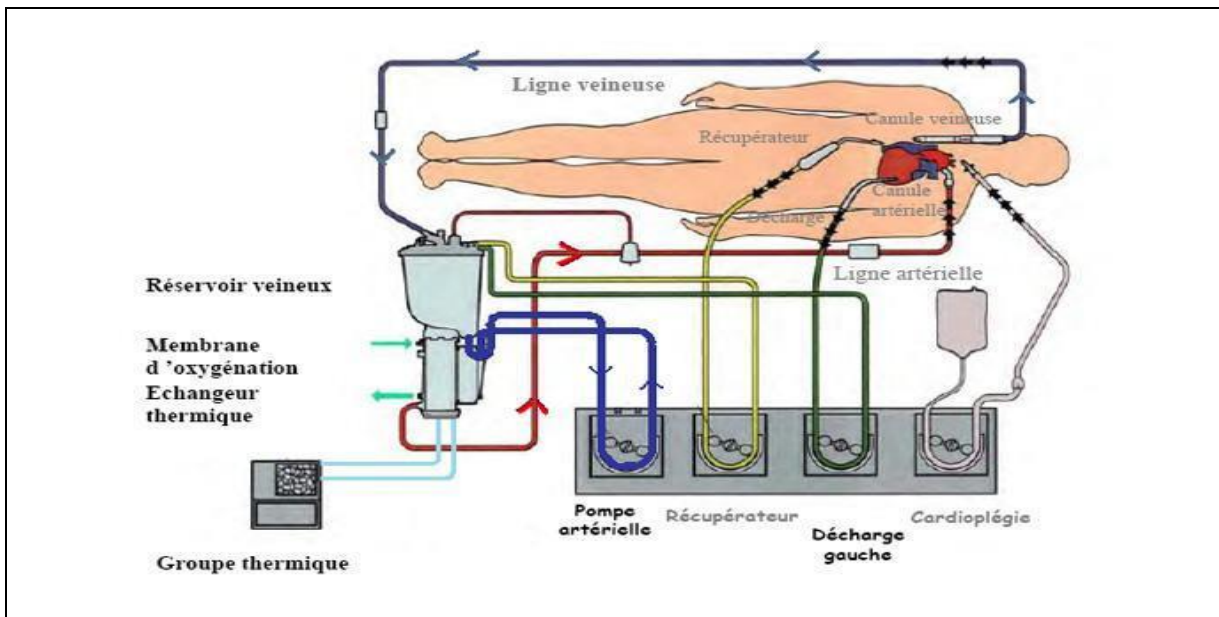


Figure 6 : Schéma général d'une CEC

2) Déroulement d'une CEC :

La CEC nécessite une étroite collaboration entre les différents intervenants (anesthésiste – chirurgien – infirmière- perfusionniste).

Une fois l'ouverture chirurgicale effectuée, le circuit de la CEC est connecté au patient : des canules sont mises en place au niveau des veines caves supérieures et inférieures ou de l'oreillette droite pour recueillir le sang et le diriger vers un oxygénateur. C'est dans cet oxygénateur que seront assurés l'oxygénation et la décarboxylation du sang, lui conférant une composition gazeuse équivalente à un passage dans les poumons. Le sang est ensuite réinjecté dans l'aorte ascendante, au pied du tronc artériel brachio-céphalique. Tous les tuyaux et canules sont anti-coagulés par de l'héparine non fractionnée pour éviter un risque de thrombose du circuit lors du contact entre le sang et l'air ou avec les constituants des tuyaux. La dose de charge d'héparine injectée est de 300 UI/kg. Avant la mise en route de la CEC, un contrôle de son efficacité est effectué via le test de l'ACT (*Activated Clotting Time*), qui mesure le temps nécessaire à transformer le sang liquide en un gel coagulé. Le départ de la CEC est accordé une fois que l'ACT est supérieur à 400 secondes.

Le circuit d'une circulation extra corporelle nécessite également deux autres éléments : un échangeur thermique, permettant de faire varier la température corporelle pour plonger ou sortir le patient d'hypothermie, et des lignes d'aspirations, pour récupérer le sang dans les cavités cardiaques et le réinjecter, après filtrage, dans le circuit artériel.

- *Phase de début :*

L'ouverture de la ligne veineuse vidange le sang de l'oreillette droite vers le circuit artificiel préalablement rempli par un soluté isotonique. L'hémodynamique est alors assurée en partie par le ventricule gauche qui se contracte encore et surtout par la pompe artificielle.

- *Phase d'état :*

Dans la plupart des cas, le cœur est isolé de l'aorte par un clamp posé immédiatement en aval des valves aortiques. Juste avant ce clampage, une solution de cardioplégie sera injectée dans la circulation coronaire ; cette solution va stopper les activités électriques et mécaniques du myocarde et donc diminuer ses besoins métaboliques. Le cœur s'étant vidé, le débit est alors assuré en totalité par le système cœur-poumon artificiel. La ventilation pulmonaire est diminuée. Le chirurgien peut ainsi réaliser son intervention, tout en s'assurant d'une bonne protection du myocarde contre l'ischémie. Le débit de la pompe à perfusion est réglé en fonction de la surface corporelle, de l'âge et de la température corporelle du patient. Pendant cette phase, il persiste un monitoring permanent de l'hématocrite, de l'hémodilution et de l'anticoagulation par l'anesthésiste.

- *Phase finale :*

Lorsque l'opération chirurgicale est terminée, l'aorte est déclampée pour permettre le retour du sang dans le cœur, une fois ses cavités vidées d'air. L'activité électrique cardiaque est rétablie soit normalement au cours du réchauffement, soit par un choc électrique au niveau du ventricule. L'organisme est réchauffé, puis la ligne veineuse est déclampée pour permettre le retour du sang veineux. La CEC est arrêtée et le cœur peut assurer progressivement l'irrigation du corps. Après antagonisation de l'héparine par du sulfate de protamine puis déconnexion du circuit artificiel, la fermeture du foyer opératoire marque la fin de l'intervention chirurgicale. Des drains de surveillance seront ensuite mis en place sur 3 niveaux : péricardique, pleural et rétrosternal.

3) Suivi des patients opérés :

Une fois l'intervention terminée, le patient encore inconscient est transféré dans le service de réanimation de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (durée moyenne du séjour de 48 heures). Il est intubé, ventilé, et les drains mis en place pendant la CEC sont maintenus. L'extubation est effectuée une fois que l'état hémodynamique et respiratoire du patient le permet et lorsque les saignements sont contrôlés.

Le suivi en réanimation comporte :

- monitoring, ECG

- bilans biologiques (ionogramme, formule sanguine, gaz du sang, hémostase)
- gestion de la douleur
- quantification des pertes dans les drains
- auscultation cardiaque, pulmonaire et neurologique
- ETT pour repérer d'éventuels épanchements (pleural ou péricardique) ou atélectasie
- surveillance des cathéters et des drains

Le patient regagne ensuite une unité d'hospitalisation de chirurgie cardiaque où il poursuivra sa convalescence pendant environ 5 à 10 jours. Durant ce séjour, les cicatrices sont surveillées et le traitement médical établi : aspirine chez les coronariens, anticoagulants après une chirurgie valvulaire,.... Une fois son hospitalisation terminée, le patient peut regagner son domicile, ou continuer sa convalescence dans un centre de rééducation cardiaque.

Ces différents critères de suivi, ainsi que la durée d'hospitalisation et le devenir du patient après son séjour, font partie des données recensées chez les patients de notre étude.

4) Complications de la chirurgie cardiaque :

En chirurgie cardiaque, la mortalité moyenne est de 2% pour les pontages, 5% pour les RV, 8% pour les chirurgies de l'aorte et 12% pour les transplantations (chiffres EPICARD). La morbidité est dominée par les complications de nature cardio-vasculaires puis respiratoires (10%), rénales (10%), neurologiques (3%), digestives (2,5%) et les médiastinites (1,4%) [3,4].

Voici les principales complications suivant une CEC. Elles sont également comptabilisées dans notre étude pour évaluer l'après-chirurgie des patients.

a) Complications cardio-vasculaires :

- insuffisance cardiaque post-CEC : les phénomènes hémodynamiques de la CEC entraînent une baisse des fonctions systoliques et diastoliques des ventricules, d'autant plus sévère que la chirurgie est longue
- troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire, tachycardie, fibrillation auriculaire)
- tamponnade : insuffisance circulatoire aiguë due à une compression des cavités cardiaques (ou épanchement péricardique). Elle devra être drainée lors d'une reprise chirurgicale
- infarctus du myocarde : dû à l'hypoperfusion cardiaque à l'origine de phénomènes d'ischémie

b) Complications pulmonaires :

- hypoxie : l'altération de la perméabilité vasculaire pulmonaire entraîne une accumulation d'eau dans le secteur interstitiel, provoquant une réduction de la diffusion de l'O₂ entre les alvéoles et les capillaires
- atélectasie
- pneumothorax
- épanchement pleural : dans la majorité des cas, il disparaît spontanément lorsque la cause primitive est résolue (atélectasie, pneumonie, choc cardiogénique, œdème pulmonaire)
- hémithorax
- syndrome de Détresse Respiratoire Acquis (SDRA) : insuffisance respiratoire massive due à un syndrome inflammatoire systémique

c) Complications rénales :

- anurie : ralentissement de la fonction tubulaire causé par l'hypothermie
- insuffisance rénale aiguë : liée au bas débit cardiaque pré-, per- et post-opératoire

d) Complications infectieuses :

Les infections surviennent dans 5% à 20% des cas, mais elles quintuplent la mortalité postopératoire. Les infections les plus fréquemment retrouvées sont celles de l'arbre respiratoire (50%), les médiastinites (27%) et celles des cathéters ou implants (22%) [5].

e) Complications neurologiques :

- accidents vasculaires cérébraux : ils dépendent surtout des facteurs de risques associés au patient (âge, dyslipidémie, diabète,...)
- troubles cognitifs
- convulsions

f) Complications inflammatoires :

Le contact direct du sang avec le circuit de CEC et avec l'air déclenche un Syndrome Inflammatoire Systémique (SIRS). Le SIRS induit l'activation du Facteur XII, du complément et des leucocytes. Il est caractérisé majoritairement par une élévation de tous les marqueurs inflammatoires (TNF α , cytokines, Protéine C Réactive), une production de thrombine et stimulation de la cascade de la coagulation, une production de plasmine et une activation de la fibrinolyse, une consommation de plaquettes et un relargage d'endotoxines, radicaux libres, antioxydants...

Les symptômes résultants du SIRS varient de symptômes spécifiques à l'inflammation (fièvre, leucocytose) à des symptômes plus graves (coagulopathies, tachycardie, augmentation de la consommation en O₂, diminution des résistances vasculaires systémiques, augmentation de la perméabilité capillaire avec augmentation du volume de fluide extra-capillaire) et à des dysfonctionnements organiques. Environ 20% des patients développent des complications liées au SIRS [6].

g) Complications hématologiques :

La CEC induit un dysfonctionnement des plaquettes, une activation de la coagulation avec surconsommation des protéines de la coagulation et une activation de la fibrinolyse. Plusieurs mécanismes en sont responsables :

- l'hémodilution pour maintenir l'hématocrite entre 20 et 30%
- le contact du sang avec des surfaces étrangères et avec l'air
- les lésions traumatiques des pompes et des aspirations
- l'hypothermie
- le syndrome inflammatoire systémique

Ces phénomènes exigent une prise en charge soigneuse pour éviter les thromboses pendant la CEC et les hémorragies après celle-ci.

Ces complications hématologiques, au cœur du sujet de notre étude, seront développées dans la partie suivante.

SECTION B : Le Fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine de haut poids moléculaire (340 kDa), synthétisée par le foie. Il favorise l'agrégation des plaquettes lors de l'hémostase primaire via la formation d'un pont interplaquettaire, mais son rôle majeur intervient dans la phase de coagulation où il sera transformé en fibrine après activation de la cascade de la coagulation.

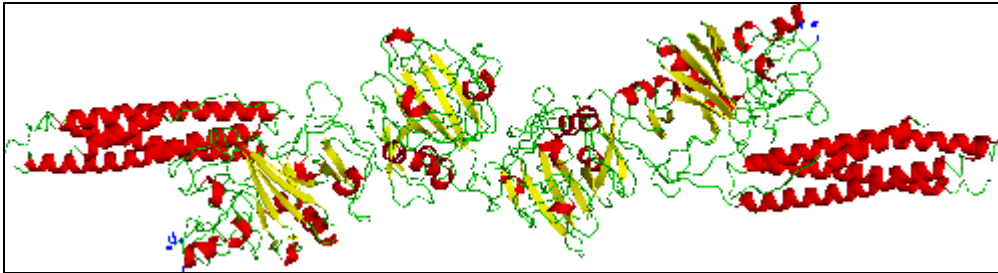


Figure 7 : Structure protéique du fibrinogène

Impliqué dans les processus d'hémostase primaire et de coagulation, le fibrinogène est donc une protéine clé dans le maintien de l'hémostase. L'une des principales complications des chirurgies par CEC étant l'apparition d'une hémorragie, l'utilisation thérapeutique de concentré de fibrinogène serait une solution adaptée pour contrôler cette hémorragie.

Après avoir rappelé les mécanismes de l'hémostase et de la coagulation, nous nous intéresserons au rationnel de l'utilisation du fibrinogène en per- ou post-chirurgie cardiaque.

I. Hémostase et coagulation

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui permettent de maintenir la fluidité du sang à l'intérieur des vaisseaux ; c'est-à-dire soit en arrêtant une hémorragie soit en empêchant la formation d'une thrombose.

Elle se déroule en 3 phases :

- hémostase primaire : activation des plaquettes pour fermer la brèche dans le vaisseau sanguin
- coagulation : consolidation du thrombus plaquettaire par un réseau de fibrine insoluble
- fibrinolyse : destruction des caillots de fibrine pour réimpermeabiliser les vaisseaux sanguins

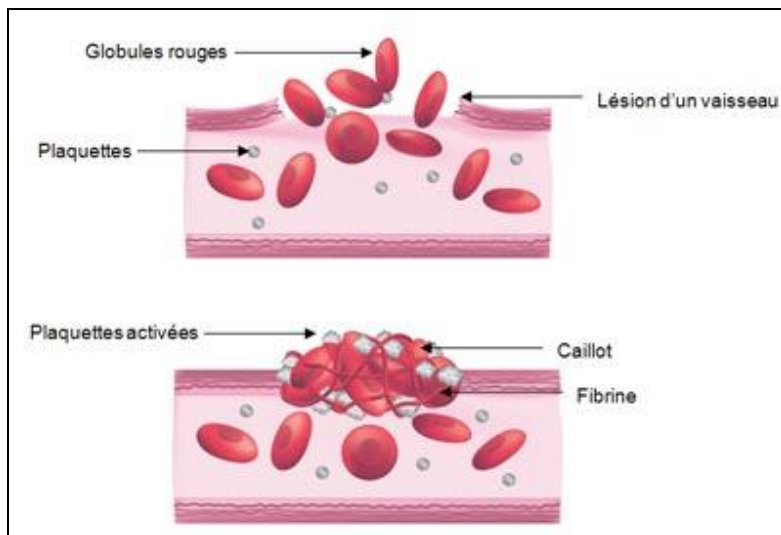


Figure 8 : Représentation schématique de l'hémostasie

Une hémorragie peut être due soit à un défaut de l'hémostasie primaire : thrombopénie ou thrombopathie, soit à une coagulopathie (absence d'un ou plusieurs facteurs de coagulation), soit à un excès de fibrinolyse.

1) Mécanisme de la coagulation :

La coagulation correspond à la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui constitue l'armature du caillot. Cette conversion est la conséquence d'une cascade de réactions enzymatiques à laquelle participent plusieurs protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation :

Tableau I : Liste des facteurs de coagulation

N° Facteur	Nom	Particularité	Demi-vie	Taux minimum nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours	0,5 à 1 g/l
Facteur II	Prothrombine	Vit K dépendant	3-4 jours	40 % < 5 % dans sérum
Facteur V	Proaccélérine	Absent du sérum	12-36 h	10-15 %
Facteur VII	Proconvertine	Vit K dépendant	4-6 h	5-10 %
Facteur VIII	Anti-hémoph A	Absent du sérum	10-16 h	30-40%
Facteur IX	Anti-hémoph B	Vit K dépendant	24 h	30-40%
Facteur X	Stuart	Vit K dépendant	1-2 jours	10-20%
Facteur XI	Rosenthal		1-2 jours	30%
Facteur XII	Hageman		2-3 jours	0% ?
Facteur XIII	Stabilisant fibrine		3-7 jours	2%

La coagulation est une cascade d'activations enzymatiques qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes, cellules endothéliales ou monocytes: un proenzyme est activé par protéolyse et ce facteur activé active à son tour un autre proenzyme intervenant à un stade ultérieur. Le stade ultime est la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble par le biais de la thrombine, responsable du changement d'état physique du sang qui passe ainsi de l'état liquide à l'état solide.

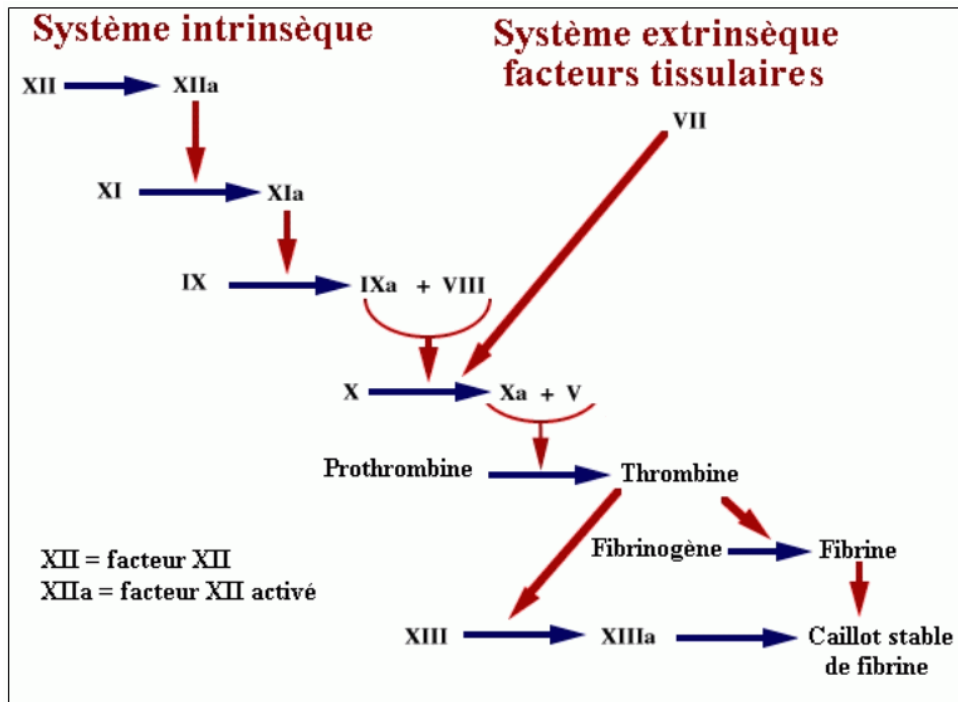


Figure 9 : Cascade de la coagulation

2) Exploration biologique de la coagulation :

Elle est réalisée par le laboratoire d'hémostase pour rechercher une anomalie biologique lors d'un syndrome hémorragique ou pour exclure une anomalie avant une intervention chirurgicale.

Les principaux examens qui permettent d'apprécier la coagulation du sang sont :

- **hémogramme** : dosage du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et des plaquettes
- **taux de prothrombine (TP) ou temps de Quick** : permet d'explorer la voie extrinsèque de la coagulation (F1, FII, FV, FVII et FX). Ses valeurs normales sont comprises entre 70 et 130%
- **temps de céphaline avec activateur (TCA)** : permet d'explorer la voie intrinsèque de la coagulation (F1, FII, FV, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII). Ses valeurs normales sont comprises entre 0,8 et 1,2

- **dosage du taux sérique de fibrinogène** : sa valeur usuelle est comprise entre 2 et 4 g/L ; sa valeur minimale pour assurer une hémostase normale est de 0,5 g/L. Une hyperfibrinémie peut être retrouvée lors de syndromes inflammatoires et de syndromes néphrotiques ; une hypofibrinémie peut être constitutionnelle (afibrinogénémie ou dysfibrinogénémie) ou acquise (insuffisance hépatique, CIVD, fibrinolyse, hémorragie).

Ces dosages sont réalisés en pré- et post-CEC. Le TP et le TCA sont également effectués en per-opératoire à la fin du geste chirurgical. Le dosage du fibrinogène n'est quant à lui pas effectué systématiquement en per-opératoire d'où un manque de recommandations concernant son utilisation chez les patients opérés.

De nouveaux tests « au lit du malade » ont été développés pour mieux prédire les risques hémorragiques chez les patients, notamment le test de thrombo-élastométrie rotative (ROTEM™). Ce test permet d'évaluer rapidement le développement et la résistance physique du thrombus formé au cours du processus de coagulation et sa dissolution au cours de la fibrinolyse. Les données obtenues informent sur le taux de fibrinogène et de plaquettes, sur la présence d'anomalies sur les facteurs de la coagulation et vont ainsi guider le choix de thérapies à entreprendre [7]. Il reste cependant très peu implanté dans les blocs opératoires français.

3) Saignements en chirurgie cardiaque:

L'apparition de saignements est l'une des complications post-CEC les plus redoutées, une hémorragie massive pouvant concerner jusqu'à 7% des patients opérés [8]. Le risque hémorragique peut être anticipé selon les facteurs de risques du patient (âge, sexe, poids, comorbidités, traitement anticoagulant antérieur,...) ou selon le type de chirurgie : chirurgie complexe (arche aortique, assistance circulatoire, transplantation), chirurgie en urgence pour laquelle le traitement anticoagulant du patient n'a pas été arrêté avant, ou toute autre intervention avec CEC prolongée de plus de 120 minutes.

Après une chirurgie par CEC, il persiste un saignement postopératoire immédiat. Ce saignement peut être lié à une lésion vasculaire et/ou à des perturbations initiales ou acquises en per-opératoire de l'hémostase. Les pertes sont considérées comme acceptables jusqu'aux valeurs suivantes :

- 400 mL/h la 1ère heure
- 200-300 mL/h la 2ème heure
- 100 mL/h pendant les 4 heures suivantes
- total de 1000 mL en 6 heures

En cas d'hémorragie supérieure à 1000 mL en 2 heures une révision chirurgicale pour contrôler l'hémostase s'impose, même si le bilan biologique est normal.

a) Effets de la CEC sur l'hémostase :

- *Activation de la coagulation :*

Indépendamment de toute lésion tissulaire, la CEC déclenche directement la formation de thrombine et de fibrine. Cinq minutes après sa mise en route, leur taux est déjà augmenté de 20 fois [9]. Plusieurs phénomènes sont mis en cause [10] :

- La voie intrinsèque : au contact de surfaces étrangères comme le verre ou les plastiques, le FXII se clive en FXIIa qui transforme la prékallikréine en kallikréine, les kininogènes en bradykinine et le FXI en FXIa. Ceci aboutit à la formation de thrombine qui permet la dégradation du fibrinogène en fibrine. Le FXIIa active également la voie du complément et favorise la transformation de plasminogène en plasmine, provoquant la fibrinolyse.
- La voie extrinsèque : l'expression du facteur tissulaire et la concentration en FVIIa sont anormalement élevées en CEC.
- La réaction inflammatoire : les leucocytes sont activés par les surfaces étrangères ; ils vont alors sécréter du facteur tissulaire qui contribue au développement de la cascade de la coagulation et à la production de thrombine.
- Le sang retransfusé : s'il n'est pas épuré par un système CellSaver™, le sang aspiré dans le péricarde ou le médiastin est en contact avec l'air et contient des complexes thrombine-antithrombine, des activateurs du plasminogène et des déclencheurs inflammatoires. Il contribue massivement aux altérations de la coagulation.

- *Hémodilution :*

Le mélange du sang du patient avec le liquide d'amorçage (1,5 L de solution hydro-électrolytique) est responsable d'une hémodilution majeure qui abaisse l'hématocrite aux environs de 25%. Les taux de tous les facteurs de la coagulation sont également abaissés par la dilution hydrique de la CEC. Les solutés colloïdes utilisés abaissent les taux de FVIII et de Facteur Willebrand freinant l'adhésion plaquettaire.

- *Hémolyse :*

Le contact du sang avec des surfaces étrangères provoque des traumatismes hématologiques plus ou moins sévères, en général directement proportionnels à la durée de la CEC. Cette hémolyse est le plus souvent infra-clinique.

- *Altération des fonctions plaquettaires :*

Les plaquettes sont rendues inactives par le contact avec les surfaces étrangères du circuit, l'hypothermie, l'héparine, la protamine et l'excès de thrombine dans la circulation. L'héparine active les plaquettes durant la CEC, ce qui les rend moins fonctionnelles après la CEC, et la protamine diminue la fonction plaquettaire. En général le taux de plaquettes du patient diminue de 50% lors d'une CEC, la moitié des plaquettes restantes étant altérée.

- *Activation de la fibrinolyse :*

La lésion de l'endothélium libère l'activateur tissulaire du plasminogène qui se lie à la fibrine et transforme le plasminogène en plasmine ; cette dernière va lyser la fibrine et la rompre en fragments sans activité coagulatrice (D-dimères). Le taux de plasmine circulante augmente de 10 à 20 fois pendant la CEC. La vitesse de formation et la vitesse de dégradation de la fibrine sont équivalentes, ce qui revient à une consommation accrue de fibrinogène sans formation de caillots [11].

b) Prévention des saignements :

Une certaine maîtrise des problèmes de la coagulation, de l'anticoagulation et de l'hémostase est nécessaire à l'anesthésiste pour gérer correctement une opération par CEC, parce que toute utilisation des circuits implique d'anticoaguler le patient et parce que toute chirurgie déclenche une réaction d'hypercoagulabilité et un syndrome inflammatoire.

De plus, de nombreux patients sont sous médicaments anticoagulants ou antiplaquettaires en préopératoire. Les antiplaquettaires de type thiéno-pyridine (clopidogrel) devront être arrêtés pendant 5 jours [12]. Concernant le traitement par Anti-Vitamine K, un relais préopératoire par héparine à doses curatives peut être effectué 3 à 5 jours avant l'opération pour éviter de provoquer un manque d'anticoagulation à l'origine d'un risque aggravé de complications thrombo-emboliques. La valeur référence de l'INR obtenu avant l'acte chirurgical doit normalement être de 1,5 [13] ; à Rennes cette valeur est de 1,3. En cas d'intervention non programmée, les AVK seront neutralisés par du PPSB, un complexe prothrombique humain riche en facteurs vitamine K dépendants (FII, VII, IX et X) et de la vitamine K dans les jours suivant l'intervention.

Pendant l'intervention, on peut réduire l'activation de la coagulation par différents moyens :

- anticoagulation complète par l'héparine non-fractionnée (dose de charge de 300 à 400 UI/kg)
- antifibrinolytique : l'acide tranexamique (Exacyl®) bloque l'activation de la plasmine et donc la fibrinolyse

L'anticoagulation et la coagulopathie liées à la CEC doivent ensuite être antagonisées et traitées pour limiter les risques hémorragiques. L'antagoniste de l'héparine est la protamine, injectée dès la décanulation de la CEC (la dose de protamine utilisée équivaut à 75% de la dose d'héparine). Un excès de protamine peut inhiber la cascade de la coagulation et l'activité plaquettaire, et donc être à l'origine d'une hémorragie.

II. Fibrinogène et CEC

1) Le Clottafact® :

Commercialisé en France depuis 2009 à un prix d'environ 741€ par le laboratoire LFB, le Clottafact® 1,5g/100mL est le seul Médicament Dérivé du Sang (MDS) composé de fibrinogène humain référencé au CHU de Rennes. Obtenu par fractionnement du plasma humain, le concentré de fibrinogène bénéficie ensuite de plusieurs étapes de purification et de sécurisation contre les agents infectieux.

Selon son Autorisation de Mise sur le Marché [14], ses indications sont :

- hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique
- hypofibrinogénémie acquise au cours :
 - ✓ des hémorragies aiguës sévères associées à la diminution secondaire du taux de fibrinogène circulant par exemple hémorragie aiguë sévère du post-partum, hémorragies associées à une coagulopathie de dilution par exemple en situation chirurgicale ou en traumatologie
 - ✓ d'un syndrome hémorragique associé à la diminution de synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase

Néanmoins, aucune posologie n'est clairement définie : « En cas d'urgence dans les hémorragies aiguës, si la concentration de fibrinogène n'est pas disponible, une dose initiale sera administrée et les doses suivantes seront adaptées aux concentrations disponibles dans l'intervalle. » [14]

Au CHU de Rennes, ce médicament est de plus en plus utilisé ce qui entraîne en parallèle une augmentation des dépenses en produit de santé. Les deux graphiques ci-dessous représentent les consommations en Clottafact® et leurs dépenses associées au CHU de Rennes des années 2011 à 2014 ; les données de CTCV, unité concernée par notre étude, sont également répertoriées sur ces diagrammes.

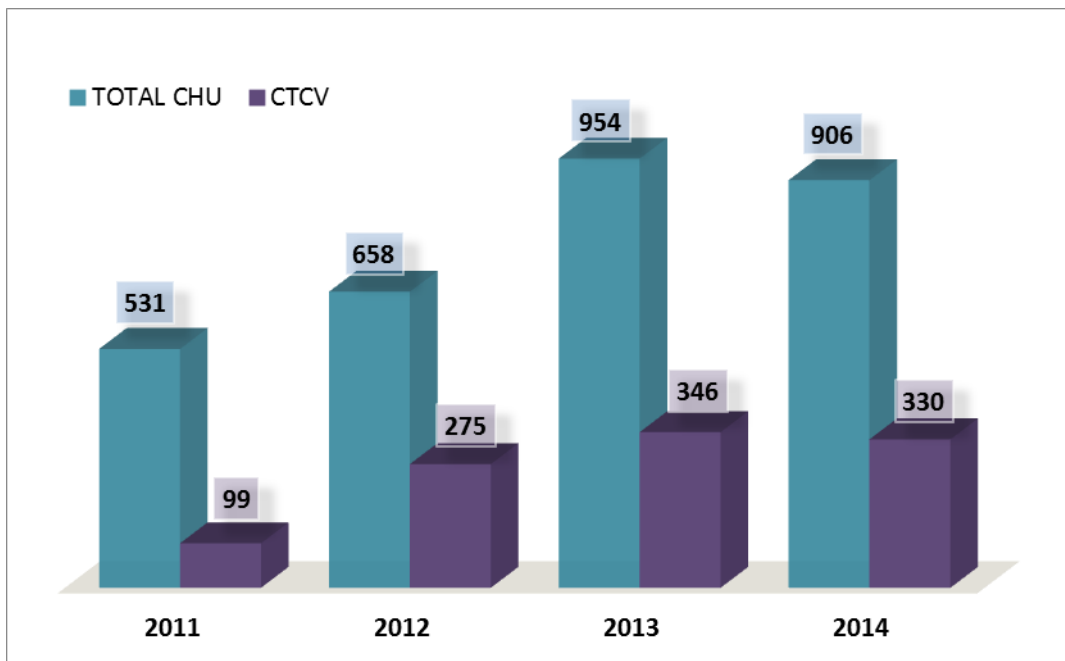


Figure 10 : Evolution des consommations de Clottafact[®] au CHU de Rennes entre 2011 et 2014

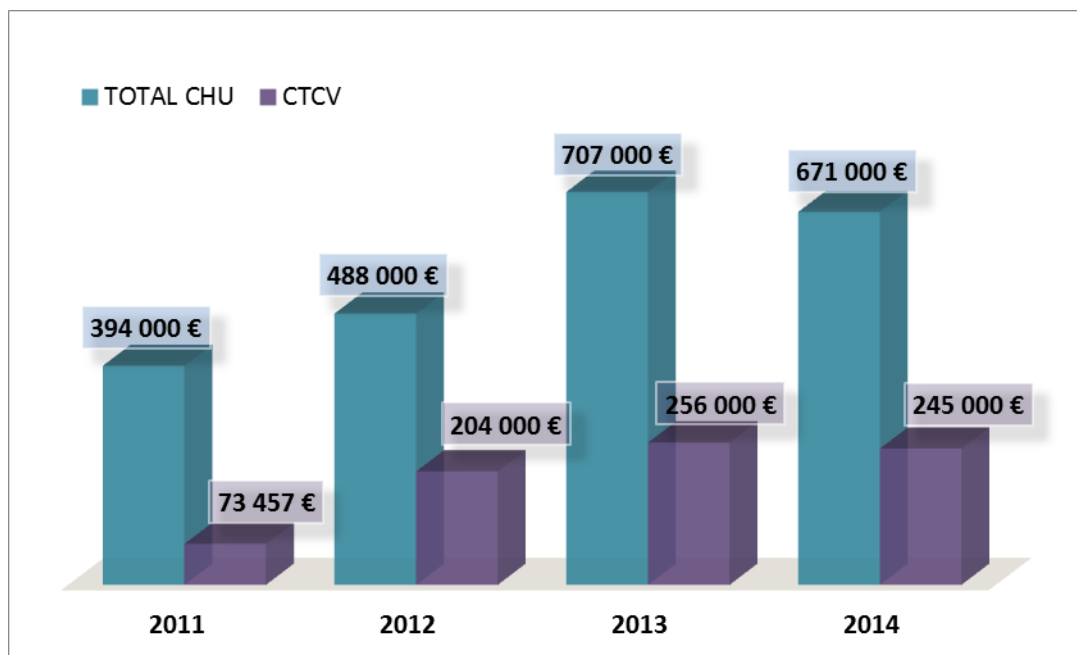


Figure 11 : Evolution des dépenses associées à l'utilisation de Clottafact[®] au CHU de Rennes entre 2011 et 2014

L'unité de CTCV est le plus gros consommateur de Clottafact[®] du CHU de Rennes, devant les services d'obstétrique. Environ 90% des flacons seront utilisés au bloc opératoire, pour 10% utilisés en réanimation.

2) Gestion de l'hémorragie en CEC :

La survenue d'un saignement anormal en post-opératoire d'une CEC est relativement fréquente [8]. Soit une source de saignement est précisément identifiée, soit le saignement est diffus en nappe.

Si l'hémorragie post-opératoire est supérieure à 1000 mL en 2 heures lors de l'observation des drains, une reprise chirurgicale pour contrôler l'hémostase est nécessaire ; dans les autres cas le contrôle de l'hémostase se fait à l'aide d'une thérapeutique médicamenteuse.

Pour des saignements localisés, des colles hémostatiques sont utilisées après échec des techniques hémostatiques conventionnelles (compression, sutures). En cas de saignements diffus incontrôlables, l'absence de caillots et la récurrence du saignement dans des zones dont l'hémostase chirurgicale est conduite de manière itérative mais inefficace sont en faveur d'un trouble de l'hémostase. L'action hémostatique chirurgicale devra alors être appuyée par une compensation quantitative et qualitative des pertes sanguines.

La gestion de saignements post-opératoires, après réalisation de l'hémostase chirurgicale, se fait en suivant plusieurs étapes :

- mesure du TCA en présence d'héparinase pour vérifier la neutralisation adéquate de l'héparine par la protamine
- monitoring du saignement via la recherche du niveau de dysfonctionnement de l'hémostase par exploration biologique au laboratoire (TP, INR, TCA, NFS, dosage du fibrinogène, recherche de fibrinolyse)
- utilisation d'une thérapeutique adaptée pour remédier à ce dysfonctionnement

Une thérapie par transfusion de produits sanguins labiles pourra être envisagée pour apporter au patient des protéines de l'hémostase ou pour compenser les pertes sanguines.

En parallèle à la transfusion, d'autres thérapeutiques peuvent être utilisées, principalement de façon empirique et en dehors de leurs indications reconnues et validées par les autorités de santé. Peu d'études cliniques à grande échelle n'ont pour le moment été conduites pour établir des recommandations quant à l'utilisation de ces produits.

a) Colles hémostatiques :

Les hémostatiques chirurgicaux sont indiqués pour améliorer l'hémostase en fin d'intervention lorsque les techniques conventionnelles comme la compression, les sutures ou l'électrocoagulation sont insuffisantes. Au bloc CTCV du CHU de Rennes deux MDS sont principalement utilisés :

- **Tachosil®** : présenté sous forme d'éponge médicamenteuse, il s'agit d'une matrice de collagène de cheval imbibée de fibrinogène et de thrombine humains stabilisés par de l'albumine
- **Tissucol®** : contient des protéines plasmatiques coagulables d'origine humaine (fibrinogène, facteur XIII, fibronectine et une solution de thrombine) conservés séparément et additionnés d'aprotinine bovine

b) Facteurs de la coagulation :

- **Le PPSB** : c'est un concentré de complexes prothrombiniques composé de 4 facteurs non activés (X, IX, VII, II : vitamines K dépendants) et d'inhibiteurs (protéines C et S). Leur indication dans l'AMM se limite à l'antagonisation des médicaments anti-vitamines K. Cependant, ils peuvent être parfois utilisés dans le traitement d'hémorragies sévères [15]. Néanmoins, les données scientifiques supportant ce type d'utilisation sont encore insuffisantes [16]. Coût du flacon de 500 UI : 110€.
- **Le Facteur VIIa humain recombinant** : il est normalement indiqué dans le traitement ou la prévention des hémorragies chez l'hémophile immunisé porteur d'anticorps dirigés contre le facteur déficitaire (VIII ou IX) ainsi que dans le traitement des hémorragies caractéristiques de l'hémophilie avec inhibiteur. On peut également l'utiliser, hors AMM, lors de situations hémorragiques avec des anomalies de l'hémostase primaire (maladie de Willebrand) ou lors de coagulopathies acquises en post-traumatique ou en post-chirurgical [17]. Actuellement, l'utilisation du FVIIa se fait selon un protocole proposé par l'hôpital Foch (Paris). Coût du flacon : de 608 à 3040€ selon le dosage.

c) Fibrinogène :

Lors d'hémorragies massives, le fibrinogène est le premier facteur de la coagulation à atteindre des concentrations critiques [15, 18]. Ce serait donc la protéine à compléter en premier lieu lors d'hémorragies post-opératoires. Le rationnel de l'utilisation de concentré de fibrinogène sera abordé plus en détail dans la partie suivante.

d) Transfusion sanguine :

La transfusion sanguine consiste en l'administration par voie intra-veineuse d'un produit sanguin labile (PSL) obtenu à partir du sang de donneurs humains. Le sang recueilli subit ensuite une succession d'étapes de transformation et d'inactivation. Après séparation sont recueillis 3 types de PSL :

- **les concentrés érythrocytaires (CGR)** : conservés entre 2 et 6°C pendant maximum 42 jours, ils sont utilisés pour augmenter le taux d'hémoglobine des patients et ainsi améliorer le transport d'oxygène vers les organes. Coût au CHU de Rennes : 191,26€
- **les plasmas frais congelés (PFC)** : conservés à -25°C pendant maximum 1 an, c'est le seul produit capable d'apporter du FV, de la protéine S ou du plasminogène. Coût au CHU de Rennes : 101,14€
- **les concentrés plaquettaires (CP)** : conservés entre 20 et 25°C pendant au maximum 5 jours, ils sont utilisés en cas de thrombopénie sévère. En France, 2 types de CP sont disponibles : les concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA : $4,7 \pm 1,6 \cdot 10^{11}$ plaquettes) et les concentrés plaquettaires standards de 2 à 12 donneurs (MCP : $3,7 \pm 1,0 \cdot 10^{11}$ plaquettes). Coût au CHU de Rennes : 78,06 à 905,34 €

Les deux tableaux ci-dessous résument la consommation des PSL dans les différents services de CTCV, ainsi que les coûts théoriques de la transfusion basés sur la consommation des PSL (chiffres de l'EFS du CHU de Rennes).

Tableau II : Consommation de PSL en CTCV en 2014

Service de CTCV	CGR	PFC	CP	TOTAL
Bloc opératoire	1533	1091	302	2926
Réanimation	1418	782	159	2359
Hospitalisation	690	109	15	814
TOTAL	3641	1982	476	6099

Tableau III : Dépenses liées à la consommation de PSL en CTCV en 2014

Service de CTCV	CGR	PFC	CP	TOTAL
Bloc opératoire	293 201 €	110 344 €	148 282 €	551 827 €
Réanimation	271 207 €	79 091 €	78 069 €	428 367 €
Hospitalisation	131 969 €	11 024 €	7 365 €	150 358 €
TOTAL	696 377 €	200 459 €	233 716 €	1 130 552 €

Comme nombres d'actes médicaux, l'acte de transfusion comporte des risques, tout comme l'abstention de le réaliser. C'est le devoir du médecin que de hiérarchiser les différents risques en fonction de la situation du patient, ceci afin de faire bénéficier la personne soignée du meilleur rapport bénéfice/risque de la thérapeutique proposée.

→ *Stratégie transfusionnelle :*

La chirurgie cardiaque est actuellement l'une des spécialités où l'on transfuse le plus du fait des effets de la CEC sur l'hémostase et la coagulation.

Les différents seuils transfusionnels sont :

- Pour les CGR : La règle générale est de ne pas transfuser un taux d'hémoglobine mais un malade. Chaque décision de transfusion de CGR doit être adaptée selon les caractéristiques du patient. Il est proposé de transfuser, après correction de l'hypovolémie, les patients en anémie aiguë à partir d'un taux d'hémoglobine de 7 g/dL en l'absence d'antécédents particuliers et de 8 à 9 g/dL en présence d'antécédents

cardiovasculaires. Un patient avec un [Hb] > 10g/dL ne nécessite pas de transfusion, sauf dans le cas de sujets âgés ou de sujets atteints d'insuffisance coronarienne ou cardiaque. Un CGR augmente le taux d'hémoglobine de 1,4 g/dL chez une femme de 50 kg et de 0,7 g/dL chez un homme de 90 kg.

En post-opératoire, la transfusion est nécessaire quand le [Hb] < 8 g/dL et le saignement est supérieur à 500 mL [19]. Au CHU de Rennes, la transfusion de CGR peut être effectuée pour une [Hb] plus importante, mais en adaptation par rapport aux caractéristiques du patient.

- Pour les PFC : L'indication de plasma thérapeutique en chirurgie cardiaque n'est envisagée que devant l'association de deux éléments : persistance d'un saignement microvasculaire et déficit en facteurs de coagulation (TP ≤ 50 % ou TCA >1,8). La dose à transfuser est de 15 mL/kg. En cas d'hémorragie massive, il est recommandé de transfuser le plasma en association avec des CGR. Il n'existe pas de recommandations propres à la chirurgie cardiaque concernant le ratio CGR : PFC mais il doit être normalement compris entre 1 : 2 et 1 : 1. Les PFC contenant du fibrinogène, il faut également surveiller l'évolution de la concentration de fibrinogène au cours de la prise en charge transfusionnelle afin de maintenir sa concentration à 1,5-2 g/L [20].
- Pour les CP : Lors d'un choc hémorragique, la chute des plaquettes survient en général plus tardivement que celle du fibrinogène ou des facteurs de coagulation. La transfusion de plaquettes peut donc s'effectuer dans un deuxième temps et sera au mieux guidée par les examens de laboratoire. On estime ainsi que le risque hémorragique devient significatif lorsque la numération plaquettaire est en dessous de 100 G/L. Chez l'adulte, la posologie minimale est de 0,5 à 0,7 · 10¹¹ plaquettes pour 7 kg de poids, soit le plus souvent une dose totale de plus de 5 · 10¹¹ donc 2 poches de MCP ou CPA [21].

→ *Risques liés à la transfusion* :

Bien qu'elle soit salvatrice dans certaines circonstances, la transfusion sanguine n'est pas une thérapie dénuée de risques. La moindre erreur peut ainsi mettre en danger le patient. Si la correction précoce des troubles de la coagulation peut potentiellement diminuer la mortalité des patients avec un saignement sévère, il faut néanmoins remarquer que des arguments scientifiques s'accumulent depuis quelques années pour souligner les effets potentiellement néfastes des transfusions sanguines [22].

Voici les principales complications liées à la transfusion sanguine :

- erreurs humaines (erreur d'identification du patient, erreur de produit administré,)
- réactions transfusionnelles hémolytiques liées au groupage sanguin
- augmentation du risque infectieux
- réaction aux leucocytes et aux antigènes (TRALI : *Transfusion-Related Acute Lung Injury*)

- aggravation du SIRS
- surcharge hémodynamique
- allo-immunisation

Ces différentes complications tendent à établir un lien de causalité entre la transfusion sanguine et la morbi-mortalité post-opératoire des patients [23,24], poussant à définir des valeurs d'hémoglobine beaucoup plus restrictives comme seuils pour l'administration de CGR et incitant à corriger l'anémie périopératoire par d'autres moyens thérapeutiques. C'est dans cette optique que les concentrés de fibrinogène furent de plus en plus utilisés dans les blocs de chirurgie cardiaque.

3) Rationnel de l'utilisation du fibrinogène lors d'une CEC :

Le fibrinogène est l'un des éléments clés de l'hémostase de par son rôle dans l'agrégation plaquettaire lors de l'hémostase primaire et dans la formation du réseau de fibrine lors de la phase de coagulation. Sa chute de concentration sanguine lors d'une hémorragie massive ayant été démontrée [18], un intérêt croissant se porte désormais sur les solutions de concentré de fibrinogène (Clottafact®) pour contrer la coagulopathie de dilution et améliorer l'hémostase post-opératoire des patients ayant subi une chirurgie cardiaque par CEC.

a) Utilisation prophylactique du Clottafact® :

Selon une étude turque [25], il existe une relation statistiquement significative entre les concentrations pré-opératoires de fibrinogène et le saignement post-opératoire. Un niveau bas des concentrations de fibrinogène serait révélateur d'une défaillance de la coagulation du patient et donc un facteur de risque d'hémorragie importante en post-CEC. Ces arguments sont en faveur d'une utilité de l'administration en per-opératoire de concentré de fibrinogène chez des patients ayant des concentrations faibles de fibrinogène. Cependant, le dosage du fibrinogène n'est pas pour le moment effectué systématiquement avant une chirurgie cardiaque.

L'intérêt d'une administration de Clottafact® en pré-opératoire a également été étudié par Karlsson *et al.* [26]. 20 patients avec une [Fg] < 3,8 g/L ont été inclus dans leur étude puis randomisés dans deux groupes : un groupe avec une administration pré-opératoire de 2 g de concentré de fibrinogène et un groupe contrôle sans apport de fibrinogène. 15 min après administration de concentré de fibrinogène, les taux plasmatiques ont augmenté de $0,6 \pm 0,2$ g/L mais à la fin de la chirurgie il n'y avait plus de différence entre les [Fg], ni dans les résultats des bilans d'hémostase dans les deux groupes. Les auteurs ont donc conclu que l'administration en prophylaxie de concentré de fibrinogène n'avait pas d'impact sur l'hémostase du patient en chirurgie cardiaque.

b) Utilisation périopératoire du Clottafact® :

L'intérêt des scientifiques pour l'utilisation des concentrés de fibrinogène lors d'interventions de chirurgie cardiaque est relativement récent, la première publication retrouvée [27] datant de 2008. Basée sur le postulat que le fibrinogène est la protéine clé de l'hémostase et de la coagulation, Karlsson *et al.* ont étudié la relation entre la [Fg] préopératoire, le volume de saignement post-opératoire et le taux de transfusion après la CEC. Leurs résultats ont bien démontré une relation significative entre ces différents facteurs.

Maintenir une [Fg] dans les normes (au-dessus de 1,5-2 g/L en cas d'hémorragie) lors d'une chirurgie cardiaque est désormais un objectif prioritaire. L'apport de fibrinogène peut se faire par l'administration de PFC : une poche de PFC contient des électrolytes, des immunoglobulines, de l'albumine et surtout des facteurs de la coagulation. Sa concentration en fibrinogène est d'environ 2 g/L (0,6 g dans une poche de 300 mL) [28]. L'apport de fibrinogène peut également se faire par administration de concentré de fibrinogène, initialement utilisé comme thérapeutique de substitution en cas d'hypofibrinogénémie, de dysfibrinogénémie ou d'afibrinogénémie. La concentration en fibrinogène du Clottafact® est de 20 g/L (1,5 g de fibrinogène par flacon, en plus d'électrolytes et d'albumine). La publication de C. Fenger-Eriksen en 2009 [29] fut la première à considérer l'intérêt des concentrés de fibrinogène comme agent hémostatique. Par rapport aux PFC, leur apport plus important de fibrinogène, leur disponibilité plus rapide auprès du patient, leur faible volume d'administration ainsi que leur viro-atténuation ont entraîné un intérêt croissant pour leur utilisation chez les patients subissant une chirurgie cardiaque par CEC.

Dans les années suivantes, de nombreuses études ont été publiées dans l'optique de démontrer l'intérêt de l'utilisation du Clottafact® en chirurgie cardiaque.

Des études menées par N. Rahe-Mayer [30, 31, 32, 33, 34], C. Solomon [35, 36], K. Yamamoto [18], A. Wikkelso [37], C. Fenger-Eriksen [38] et leur associés ont démontré que l'administration de Clottafact® réduisait les besoins transfusionnels des patients en post-CEC. En moyenne 44 patients ont été inclus dans ces études ; le type d'intervention étudié étant la chirurgie de réparation aortique, connue pour être particulièrement à risque de saignements. La première publication de Rahe-Mayer [30] comparait un groupe avec administration de fibrinogène versus un groupe placebo ; le produit étant administré seulement en cas de saignement pertinent évalué par le poids des compresses sur le site opératoire. 100% des patients du groupe placebo furent ensuite transfusés contre 55% dans le groupe fibrinogène. Dans l'étude de Yamamoto [18] le fibrinogène était cette fois administré lorsque la [Fg] descendait en-dessous de 1,5 g/L à la fin de la CEC, le groupe témoin ne recevant que des PFC selon les stratégies transfusionnelles recommandées. L'administration de fibrinogène permit une réduction de 64% des pertes sanguines et de 58% des besoins transfusionnels. C. Fenger-Eriksen [38] a lui analysé rétrospectivement une cohorte de patients ayant reçu du concentré de fibrinogène dans les deux années précédentes pendant une grave hémorragie. L'apport de fibrinogène a entraîné une augmentation des [Fg] ce qui entraîna une réduction des pertes sanguines, une réduction des besoins transfusionnels et de meilleurs résultats sur les bilans d'hémostase des patients. Les résultats de ces études sont nuancés par A. Wikkelso [37]: bien que l'administration de Clottafact® diminue l'incidence des transfusions sanguines on ne dispose cependant d'aucunes données suffisantes sur la morbi-mortalité des patients.

L'utilisation du ROTEM fut ensuite intégrée dans les études sur le fibrinogène [31, 32, 34, 35, 36]. Selon les résultats de cet examen, la dose de Clotfact® à administrer est calculée. La gestion des saignements post-opératoires en est ainsi améliorée. En plus de réduire les besoins transfusionnels des patients, l'administration de Clotfact® permet d'améliorer la solidité du caillot sanguin et donc d'améliorer l'hémostase du patient. L'engouement pour cette technique a permis d'établir de nouvelles recommandations transfusionnelles. Voici par exemple l'algorithme proposé par l'institut de cardiologie de Montréal :

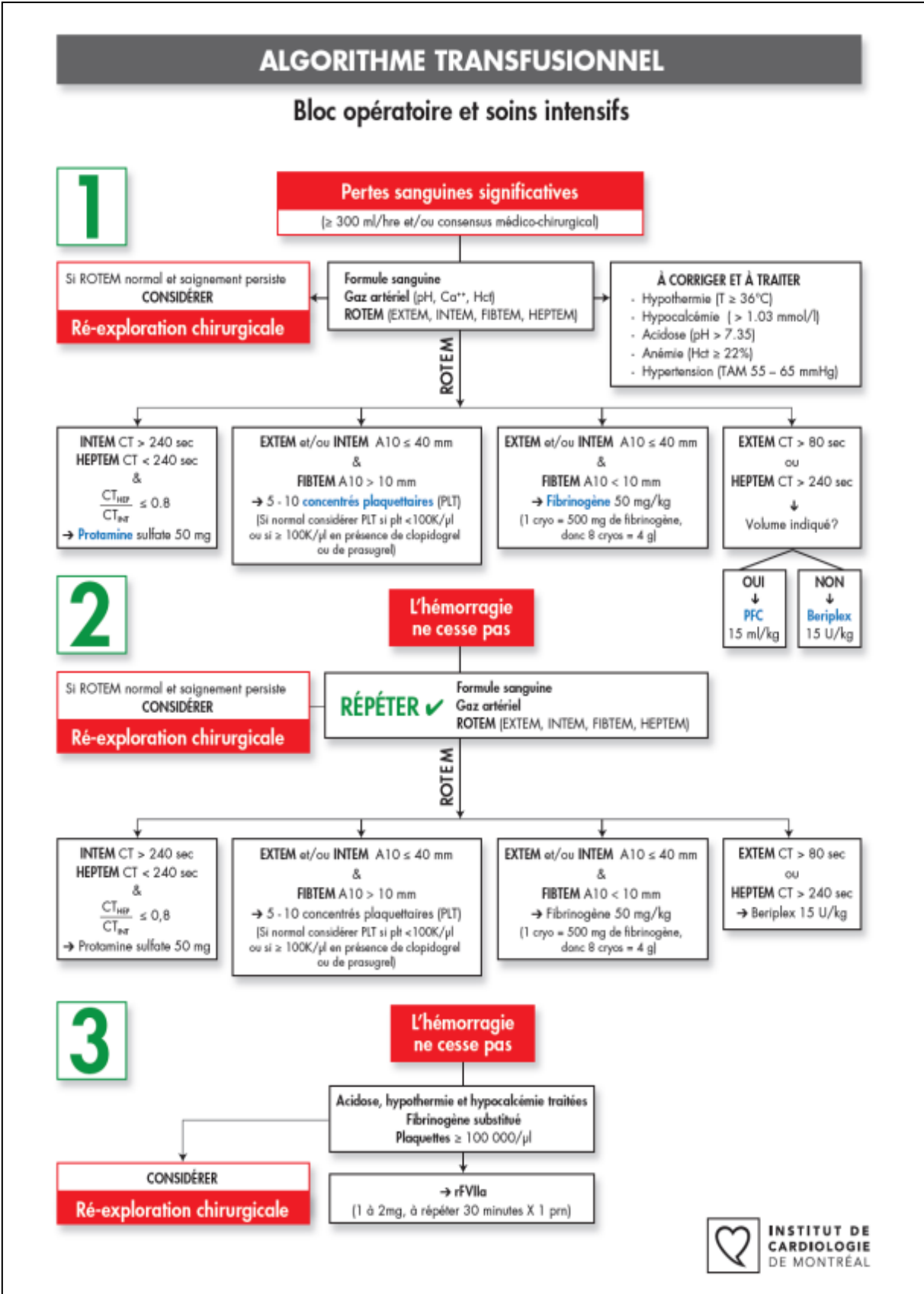


Figure 12 : Algorithme transfusionnel de l'institut de cardiologie de Montréal guidé par le ROTEM

L'utilisation de thrombo-élastogrammes dans les blocs opératoires de France étant encore très restreinte, la transposition de ces résultats aux pratiques professionnelles françaises est donc pour le moment compliquée à réaliser.

Une étude de C. Solomon *et al.* [39] relativise néanmoins l'impact d'une administration de Clottafact® en démontrant un contraste entre les bénéfices du concentré de fibrinogène dans la diminution du recours à la transfusion et ses effets à long terme sur la coagulation. Après évaluation des effets du concentré de fibrinogène sur la coagulation jusqu'à 12 jours après la CEC, ils ont conclu que, bien que l'administration de concentré de fibrinogène entraînait une augmentation des [Fg] plasmatiques et de la solidité du caillot sanguin par rapport à une administration unique de PFC, ces effets sont cependant à court terme puisque les [Fg] sont comparables dès 24 heures après la fin de la CEC. Les bénéfices du Clottafact® sur la morbi-mortalité des patients en post-CEC seraient donc limités.

Enfin, les auteurs de ces différentes publications ont tous mis en avant la nécessité d'entreprendre des études multicentriques de plus grande envergure afin d'émettre des recommandations standards sur l'utilisation du fibrinogène lors d'une chirurgie cardiaque, notamment pour déterminer des valeurs cibles de [Fg] chez les patients, la dose optimale de concentré à administrer ainsi que démontrer de réels bénéfices dans le pronostic clinique des patients en post chirurgie cardiaque.

PARTIE 2

*Etude menée au Centre Hospitalier
Universitaire de Rennes : utilisation du
concentré de fibrinogène en chirurgie
cardiaque par CEC*

Section A : Présentation de l'étude et résultats

I. Présentation de l'étude

1) Situation du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes :

Le CHU de Rennes est un établissement de santé d'une capacité d'environ 1700 lits (chiffres du rapport d'activité de 2013), répartis sur 4 sites dans la ville de Rennes :

- Hôpital Pontchaillou : prise en charge des pathologies adultes relevant de la médecine ou de la chirurgie (activité Médecine Chirurgie Obstétrique)
- Hôpital Sud : y sont regroupés les services de gynécologie-obstétrique, les services destinés aux soins médicaux et chirurgicaux de l'enfant, ainsi que les services de rhumatologie et d'endocrinologie adulte
- Hôtel Dieu : accueille des services de médecine gériatrique
- La Tauvrais : établissement dédiée à la prise en charge des personnes âgées

2) Activité du bloc opératoire de chirurgie cardiaque :

Selon le rapport d'activité du CHU de Rennes de 2013, 27 297 interventions chirurgicales ont été réalisées cette année. Parmi ces interventions, environ 1400 sont réalisées au bloc de chirurgie CTCV : 1000 interventions sur les artères et 400 interventions cœur/poumons dont 21 greffes cardiaques. Le service, dirigé par le Professeur Alain Leguerrier, dispose de 17 lits de réanimation réservés aux patients subissant une chirurgie cardiaque, dont 2 salles réservées aux patients greffés cardiaques. 4 interventions sont réalisées le matin à partir de 8H, puis 4 autres l'après-midi à partir de 13H.

La durée moyenne de séjour dans le service de réanimation CTCV est de 24 à 48 heures ; les patients resteront ensuite hospitalisés une semaine supplémentaire. Concernant la rééducation des patients à leur sortie, le service de CTCV est rattaché à 3 centres de rééducation cardio-vasculaire : la clinique Saint-Yves de Rennes, le centre Kerpape à Lorient et le centre de Roscoff.

3) Contexte de l'étude :

Depuis le 1^{er} janvier 2004, un système de tarification à l'activité (T2A) a été instauré dans les établissements de santé (hôpitaux publiques puis cliniques privées). Le principe de la T2A est basé sur le financement des établissements de santé selon la nature et le volume de son activité et des recettes engendrées. Chaque patient hospitalisé est classé dans un Groupe Homogène de malades (GHM) établi selon une classification médico-économique qui vise à

identifier des séjours homogènes (regroupement des actes diagnostiques, des actes médicaux avec des coûts proches). A chaque GHM correspond un montant de remboursement par l'Assurance Maladie, le Groupe Homogène de Séjour (GHS). Les médicaments dispensés au patient pendant son séjour à l'hôpital sont pris en charge dans le cadre d'un GHS.

Néanmoins, pour certains médicaments onéreux, leur remboursement se fera en sus des prestations hospitalières. Ils sont appelés les médicaments « hors GHS ». Le remboursement de ces produits étant dépendant du contrat de Bon Usage passé entre l'établissement et l'Agence Régionale de Santé (ARS), la maîtrise des dépenses de santé implique donc une vigilance particulière quant à la bonne utilisation de ces médicaments.

La Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) participe à la définition de la politique du médicament de l'établissement et à son respect du contrat de Bon Usage. L'optimisation des dépenses de santé de l'établissement est l'une de ses missions. C'est dans cette optique qu'en 2014 la COMEDIMS s'est intéressée à l'utilisation en constante augmentation d'un médicament hors GHS, le Clottafact[®] (concentré de fibrinogène humain). Comme rappelé dans la 1^{ère} partie, l'utilisation de Clottafact[®] en CTCV a entraîné une augmentation des dépenses de santé du CHU. Cette utilisation, sur des patients subissant des chirurgies cardiaques par CEC, est basée sur le nombre croissant de publications démontrant les effets bénéfiques de son administration aux patients. Or, il n'existe pas pour le moment de recommandations françaises sur l'emploi du Clottafact[®] lors de CEC.

4) Objectifs de l'étude :

Ce travail comprend trois objectifs principaux :

- présenter et analyser les deux groupes de patients de l'étude (un groupe avec administration de concentré de fibrinogène, l'autre sans)
- comparer les bénéfices de l'utilisation du concentré de fibrinogène chez deux sous-groupes de patients ayant subi une intervention lourde par CEC au niveau de la quantité de produits sanguins transfusés, de leurs complications post-chirurgicales et de leur durée de séjour hospitalier. Ces interventions concernées sont la chirurgie de l'aorte, l'assistance circulatoire longue durée et la transplantation cardiaque
- observer et évaluer les pratiques des professionnels du bloc de chirurgie cardiaque : dose de concentré de fibrinogène prescrite, conditions de prescription

II. Matériel et méthodes

Cette étude rétrospective a été réalisée au CHU de Rennes à partir de septembre 2014 et a nécessité la collaboration entre la Pharmacie, la COMEDIMS et le service de chirurgie cardiaque.

1) Population de l'étude :

❖ Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans notre travail sont ceux ayant subi une intervention de chirurgie cardiaque avec CEC au bloc CTCV entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2014. Les types d'intervention retenus sont : le remplacement valvulaire, la plastie, le pontage coronarien, les chirurgies de l'aorte, les myxomes cardiaques, les cardiopathies congénitales, les assistances circulatoires mécaniques et la transplantation cardiaque.

❖ Critères d'exclusion :

Les patients ayant subi une intervention par CEC de natures différentes de celles précédemment citées, une intervention cardiaque à cœur battant, ainsi que les patients ayant été opérés dans un autre bloc opératoire tel que le bloc pédiatrique ont été exclus de l'étude.

❖ Modalité du recueil des données :

La liste des patients ayant eu une intervention chirurgicale au bloc CTCV au cours de l'année 2014 a été recueillie auprès du service de recherche clinique de la CTCV. A partir de ce fichier, ont été filtrés les patients ayant subi une chirurgie cardiaque par CEC.

Les patients du service de CTCV ayant reçu du Clottafact[®] au cours de l'année 2014 ont été retrouvés via le fichier de traçabilité des MDS de la pharmacie du CHU de Rennes.

Les dossiers des patients de l'étude ont été consultés via les logiciels Dx Care[®] (données sur l'intervention, données cliniques et biologiques) et Portfolio (données sur les transfusions sanguines, courriers médicaux). Les informations sur la nature et la quantité de produits sanguins transfusés ont également été fournies par le service d'hémovigilance du CHU de Rennes du Dr Gouëzec.

2) Données recueillies :

Voici la liste des données recueillies pour l'étude. Ces données ont ensuite été transposées dans un fichier Excel[®] pour permettre une analyse statistique.

❖ Caractéristiques des patients

- sexe
- âge
- Indice de Masse Corporelle (IMC= poids/taillé²)
- fonction rénale selon la formule de Cockcroft et Gault: normale, insuffisance rénale (IR) légère (60 mL/min < clairance de la créatinine < 90 mL/min), IR modérée (30 mL/min < CI créat < 60 mL/min), IR sévère (15 mL/min < CI créat < 30 mL/min) ou IR terminale (CI créat < 15 mL/min)
- prescription d'un médicament anticoagulant dans le traitement personnel du patient (AVK ou anticoagulant direct)
- comorbidités des patients : Hypertension Artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie, surpoids, tabagisme, alcoolisme, asthme ou BPCO, Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), cancer traité ou évolutif, historique de greffe, Artériopathie Obstructive des Membres Inférieurs (AOMI), maladie thyroïdienne, troubles du rythme cardiaque et antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC)

❖ Bilan de coagulation

Chaque donnée biologique fut recueillie avant l'intervention (J0), après l'intervention (J1), à la sortie du patient de réanimation et à la fin du séjour du patient dans le service de CTCV.

- TCA
- TP (%)
- taux de Fibrinogène (g/L)
- taux d'hémoglobine (g/dL)
- hématocrite (%)
- taux de plaquettes (G/L)

❖ Données sur l'intervention

- type d'intervention : RV, plastie, pontage, chirurgie aortique, myxome, fermeture de CIA, assistance circulatoire mécanique, transplantation, association de chirurgies déjà citées
- chirurgien
- durée de la CEC (min)

❖ Données médicamenteuses lors de l'intervention

- anesthésiste (= prescripteur)
- médicament anti-hémorragique prescrit : PPSB, Facteur VII activé et/ou colles chirurgicales

❖ Données de prescription de Clottafact[®]

- dose prescrite
- moment de la prescription : per-opératoire et/ou post-opératoire

❖ Données transfusionnelles

- prescription de PSL en per-opératoire et en post-opératoire
- nature et quantité des produits transfusés

❖ Suivi des patients

- volume des saignements des premières 24 heures suivant l'opération (mL)
- volume de sang autotransfusé au patient (mL)
- reprise au bloc opératoire : hémostasie, tamponnade, médiastinite, autre intervention par CEC
- complications lors du séjour : épanchement péricardique, épanchement pleural, infection urinaire, infection broncho-pulmonaire, endocardite, sepsis, médiastinite, hyperthermie, HTA, déséquilibre du diabète, hypoxie, atélectasie pulmonaire, pneumothorax, troubles neurologiques, troubles du rythme cardiaque, dégradation de la fonction rénale, troubles hydro-électriques, troubles gastro-hépatiques, défaillance hémodynamique, insuffisance cardiaque, choc septique, hémorragie et défaillance multi-viscérale

❖ Fin du séjour des patients

- durée du séjour en réanimation (jours)
- durée totale du séjour en CTCV
- devenir du patient : retour à domicile (RAD), Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), changement de service ou de localité d'hospitalisation, ré-hospitalisation, décès

3) Présentation de l'analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée par le service de recherche clinique de la CTCV. Le logiciel de statistiques utilisé est SAS version 9.3.

III. Résultats

1) Population :

1193 patients ont été opérés par CEC au bloc opératoire de CTCV en 2014. Parmi ces patients, 169 ont reçu du Clottafact[®]. 7 patients ont été exclus de l'étude : 6 parce qu'ils ont subi une intervention différente de celles étudiées et 1 patient parce qu'il était toujours hospitalisé en CTCV à la fin du recueil des données. Au final, 1186 patients ont été inclus dans l'étude : 165 dans le groupe « fibrinogène » et 1021 dans le groupe « pas de fibrinogène ».

Les tableaux et les graphes ci-dessous résument les caractéristiques des patients de l'étude :

Tableau IV : Caractéristiques physiques de la population étudiée

Sexe	Pas de Fibrinogène		Fibrinogène		Total	
	N	%	N	%	N	%
Homme	736	72.1	118	71.5	854	72.0
Femme	285	27.9	47	28.5	332	28.0
Total	1021	100.0	165	100.0	1186	100.0

Âge	N	Moyenne ± SD	Médiane	Mini - Maxi
Pas de Fibrinogène	1021	67.9 ± 12.6	70.0	14.0 - 88.0
Fibrinogène	165	65.7 ± 13.7	68.0	12.0 - 86.0
T	1186	67.6 ± 12.8	69.0	12.0 - 88.0

IMC	N	Moyenne ± SD	Médiane	Mini - Maxi
Pas de Fibrinogène	1021	26.8 ± 4.4	26.5	15.4 - 47.5
Fibrinogène	165	25.8 ± 5.0	25.2	15.4 - 43.7
T	1186	26.7 ± 4.5	26.4	15.4 - 47.5

Les patients de cette étude sont majoritairement des hommes (environ 70% dans les deux groupes). L'âge moyen est équivalent et correspond à une population de sujets moyennement âgés. On note également un IMC semblable dans les groupes, qui indique une population en surpoids. Par rapport au poids, les patients les plus à risques sont ceux ayant un poids faible, l'administration des 1,5 L de la solution d'amorçage de la CEC favorisant l'hémodilution et donc augmentant le risque de saignements.

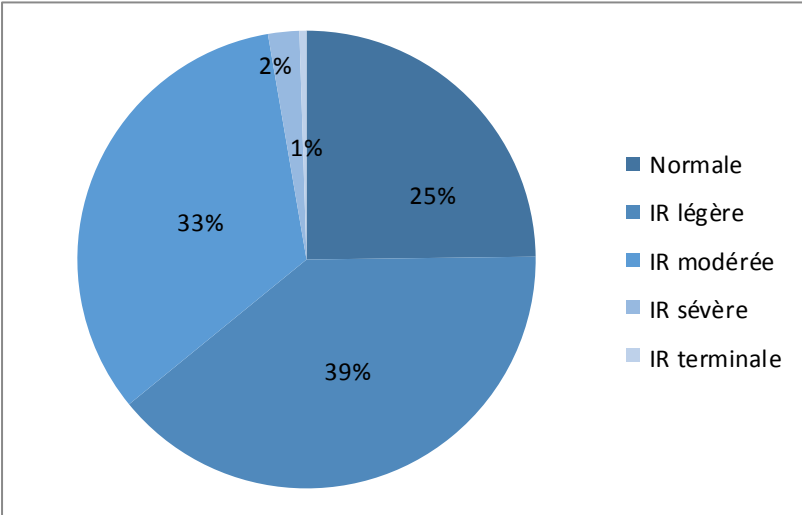


Figure 13 : Répartition des clairances rénales de la population

Dans le groupe « Fibrinogène » 76,4% des patients présentent une insuffisance rénale légère à modérée ; 75% des patients du groupe « pas de fibrinogène » sont insuffisants rénaux.

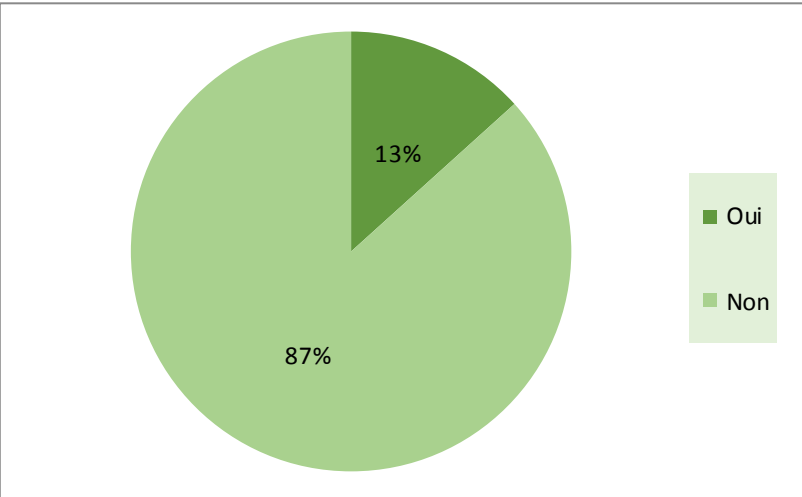


Figure 14 : Traitement personnel anticoagulant dans la population

13,3% des patients opérés ont un médicament anticoagulant dans leur traitement personnel. Ce pourcentage est identique dans les deux groupes de l'étude.

De cette population de 1186 patients, nous avons extrait deux sous-groupes. Dans ces sous-groupes ont été inclus les patients avec les types d'interventions suivantes : chirurgie de l'aorte, mise en place d'une assistance circulatoire, transplantation cardiaque, autre chirurgie couplée à une intervention sur l'aorte (RV ou pontage). Ces interventions retenues sont celles qui ont été retrouvées dans les données de la littérature. Au final, le sous-groupe « fibrinogène » comporte 53 patients, le sous-groupe « pas de fibrinogène » 85 patients. Ces sous-groupes seront ensuite comparés au niveau de leurs besoins transfusionnels et de leurs suites post-opératoires pour évaluer les effets de l'administration de concentré de fibrinogène sur ces patients. Concernant le reste des patients inclus dans l'étude, les données recueillies serviront à l'étude observationnelle des pratiques des professionnels du bloc CTCV.

La présence d'un médicament anticoagulant est semblable pour les deux sous-groupes (19% pour le sous-groupe « fibrinogène », 14% pour l'autre sous-groupe). En ce qui concerne les comorbidités des patients inclus dans les deux sous-groupes, elles sont présentées dans la figure 15.

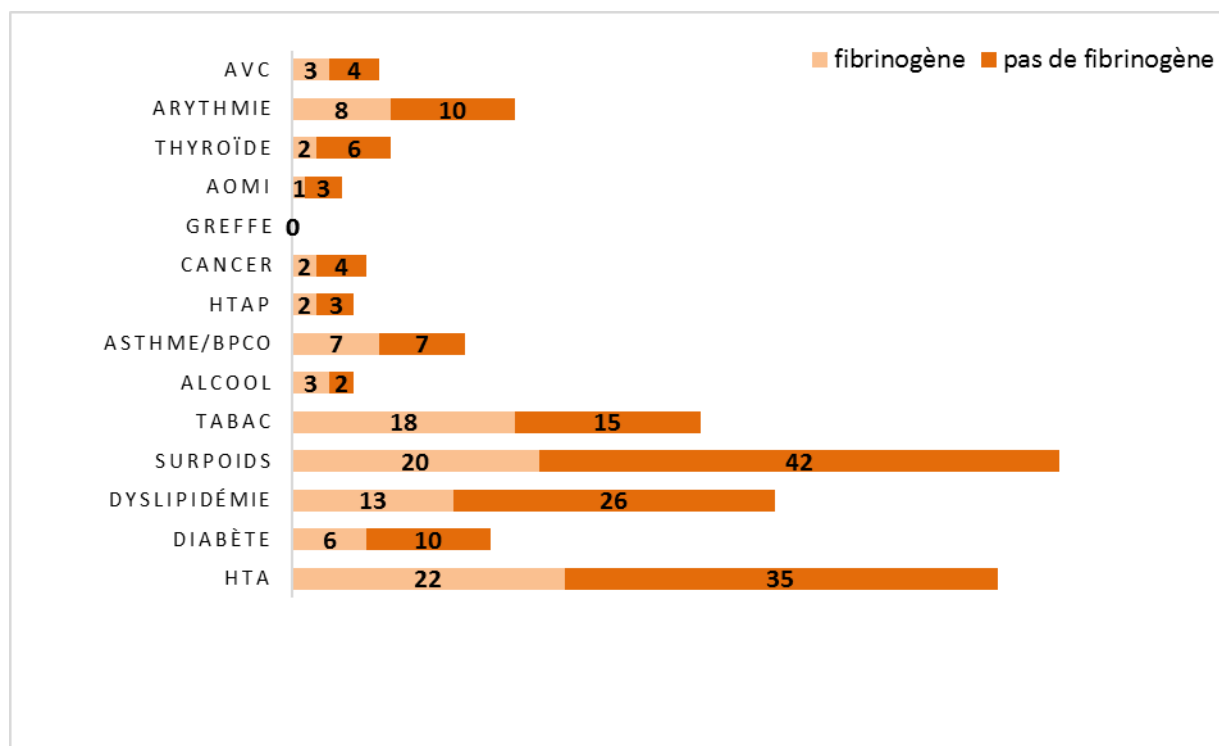


Figure 15 : Comorbidités des patients des sous-groupes de l'étude

On recense plus de comorbidités dans le sous-groupe des patients sans fibrinogène, mais c'est aussi le sous-groupe avec le nombre de patients le plus important. Les patients du sous-

groupe « fibrinogène » ne sont pas d'un premier abord les patients considérés comme étant les plus critiques.

2) Bilans de coagulation :

Les données biologiques recueillies ont été incluses dans l'étude statistique. Elles ne sont cependant pas détaillées sur ce mémoire.

Le point central de ce travail étant le fibrinogène, nous nous sommes intéressés aux valeurs obtenues lors de son dosage plasmatique, quand celui-ci a bien été effectué chez nos patients. Les tableaux V et VI recensent les patients ayant une concentration jugée critique (soit inférieure à 2 g/L) en per-opératoire puis en post-opératoire.

Tableau V : Répartition des [Fg] des patients en per-opératoire

Taux de fibrinogène	Patients groupe « fibrinogène »	Patient groupe « pas de fibrinogène »
[Fg] > 2 g/L	119 (96,8%)	837 (99,5%)
1,5 < [Fg] < 2 g/L	2 (1,6%)	4 (0,5%)
[Fg] < 1,5 g/L	2 (1,6%)	0

Tableau VI : Répartition des [Fg] des patients en post-opératoire

Taux de fibrinogène	Patients groupe « fibrinogène »	Patient groupe « pas de fibrinogène »
[Fg] > 2 g/L	77 (50,3%)	682 (68,6%)
1,5 < [Fg] < 2 g/L	53 (34,7%)	259 (26,1%)
[Fg] < 1,5 g/L	23 (15%)	53 (5,3%)

Selon la littérature, le taux de fibrinogène sanguin atteint un seuil critique en dessous d'une concentration inférieure à 1,5 g/L. Au CHU de Rennes, la valeur seuil est de 2 g/L. En suivant cette logique, l'administration de Clottafact[®] serait pertinente chez les patients ayant atteint ce seuil. Or la majorité des patients de l'étude n'ont pas atteint ce seuil critique, quel que soit le groupe.

3) Types de chirurgie :

Les différents types de chirurgies effectuées sur les sujets de l'étude sont répertoriés dans la figure 16 et le tableau VII (après séparation des groupes) ci-dessous.

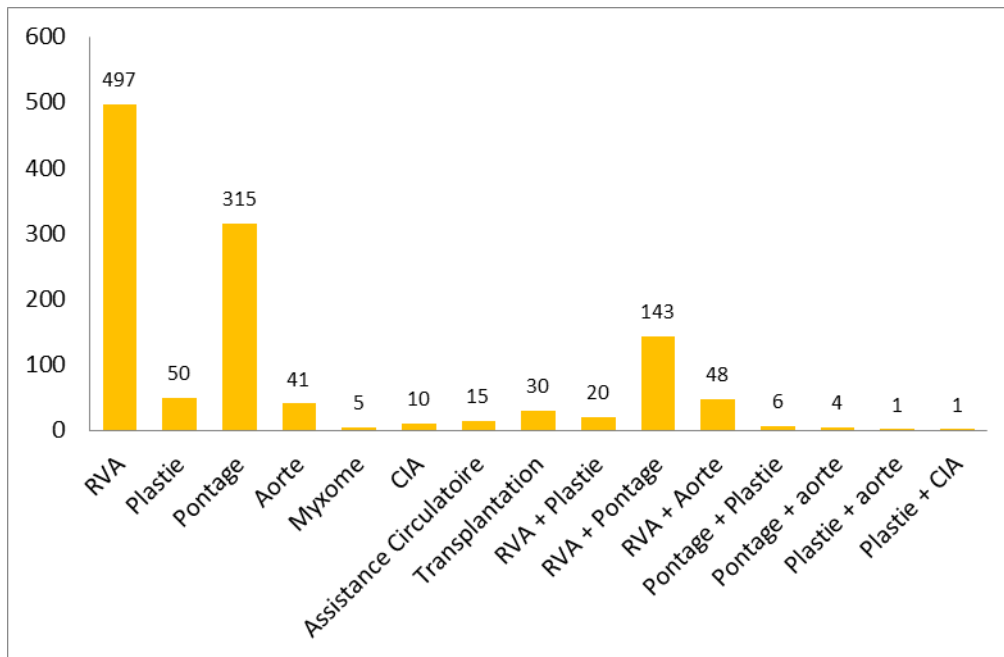


Figure 16 : Types de chirurgies par CEC effectuées en 2014 au bloc CTCV

Tableau VII : Répartition des opérations effectuées au bloc CTCV selon le groupe de patients

	Pas de Fibrinogène		Fibrinogène		Total	
	N	%	N	%	N	%
RV	443	43.4	54	32.7	497	41.9
Plastie	44	4.3	6	3.6	50	4.2
Pontage	292	28.6	23	13.9	315	26.6
Aorte	25	2.4	16	9.7	41	3.5
Myxome	5	0.5	.	.	5	0.4
CIA	9	0.9	1	0.6	10	0.8
Assistance	4	0.4	11	6.7	15	1.3
Transplantation	17	1.7	13	7.9	30	2.5
RV + Plastie	19	1.9	1	0.6	20	1.7
RV + Pontage	117	11.5	26	15.8	143	12.1
RV + Aorte	37	3.6	11	6.7	48	4.0
Pontage + Plastie	5	0.5	1	0.6	6	0.5
Pontage + aorte	2	0.2	2	1.2	4	0.3
Plastie + aorte	1	0.1	.	.	1	0.1
Plastie + CIA	1	0.1	.	.	1	0.1
Total	1021	100.0	165	100.0	1186	100.0

Les interventions les plus fréquentes sont le RV et le pontage. Les interventions plus critiques telles la transplantation et l'assistance circulatoire sont moins pratiquées. Leur pourcentage est néanmoins plus important chez les patients ayant reçu du Clottafact[®].

Ces interventions ont été effectuées par 9 chirurgiens différents, listés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Nombre d'interventions réalisées selon le chirurgien

Chirurgien	Pas de Fibrinogène		Fibrinogène		Total	
	N	%	N	%	N	%
C 1	88	8.6	3	1.8	91	7.7
C 2	137	13.4	26	15.8	163	13.7
C 3	157	15.4	44	26.7	201	16.9
C 4	87	8.5	11	6.7	98	8.3
C 5	103	10.1	24	14.5	127	10.7
C 6	194	19.0	21	12.7	215	18.1
C 7	159	15.6	13	7.9	172	14.5
C 8	19	1.9	3	1.8	22	1.9
C 9	76	7.4	20	12.1	96	8.1
10 (=NA)	1	0.1	.	.	1	0.1
Total	1021	100.0	165	100.0	1186	100.0

Les chirurgiens intervenant les plus souvent sont C6, C3 puis C7. Parmi ceux-ci, C3 est le chirurgien ayant eu le plus important pourcentage de prescription de fibrinogène pendant ses interventions, mais c'est le chirurgien ayant effectué le plus de transplantations ou de mise en place d'assistance circulatoire.

Les tableaux IX et X détaillent les durées de CEC pour chaque type d'intervention, puis selon les deux groupes de patients

Tableau IX : Durée moyenne de CEC selon le type d'intervention

Types d'intervention	Durée moyenne de CEC (min)
RV	86,9 +/- 46,3
Plastie	84,4 +/- 43,4
Pontage	86,6 +/- 45,7
Aorte	86,8 +/- 46,4
Myxome	80 +/- 37,2
CIA	84,5 +/- 43,8
Assistance Circulatoire	86,9 +/- 46,5
Transplantation	86,4 +/- 45,7
RV + Plastie	85,1 +/- 44,3
RV + Pontage	87 +/- 46,4
RV + Aorte	86,9 +/- 46,4
Pontage + Plastie	84,6 +/- 43,5
Pontage + aorte	85,7 +/- 45,4
Plastie + aorte	255,0
Plastie + CIA	129,0

Les durées moyennes de CEC par intervention sont semblables. Ses valeurs sont cependant étendues, pouvant s'étendre d'une durée de 40 min à une durée supérieure à 200 min.

Tableau X : Comparaison des durées de CEC entre les deux groupes patients

Durée CEC (min)	N	Moyenne ± SD	Médiane	Mini - Maxi	P-value
Pas de Fibrinogène	1021	79.56 ± 36.07	70.00	25.00 - 263.00	
Fibrinogène	165	132.62 ± 70.60	122.00	34.00 - 422.00	
T	1186	86.94 ± 46.34	74.00	25.00 - 422.00	p < 0.0001

Les durées de CEC relevées pour le groupe « fibrinogène » sont supérieures à celles de l'autre groupe. Elles sont en moyenne 53 minutes plus longues.

Dans le cadre de notre travail, pour chaque groupe a été extrait un sous-groupe de patients à partir du type de chirurgie effectuée. Le détail de chaque sous-groupe est présenté dans le tableau XI.

Tableau XI : Type de chirurgie effectuée dans les sous-groupes de l'étude comparative

Type	SOUS-GROUPES					
	Pas de Fibrinogène		Fibrinogène		Total	
	N	%	N	%	N	%
Aorte	25	29.4	16	30.2	41	29.7
Assistance	4	4.7	11	20.8	15	10.9
Transplantation	17	20.0	13	24.5	30	21.7
RV + Aorte	37	43.5	11	20.8	48	34.8
Pontage + aorte	2	2.4	2	3.8	4	2.9
Total	85	100.0	53	100.0	138	100.0

Parmi ces chirurgies retenues pour l'étude, les interventions les plus retrouvées sont les chirurgies aortiques.

4) Prescription médicamenteuse au bloc CTCV :

14 anesthésistes ont exercé au bloc opératoire de CTCV au cours de l'année 2014. Leurs différentes prescriptions médicamenteuses pendant les interventions par CEC ont été comptabilisées pour les besoins de l'étude. Le tableau XII concerne les prescriptions de PPSB, de Facteur VIIa et de colles hémostatiques ; les tableaux XII, XIV, XV et XVI concernent les prescriptions de concentré de fibrinogène.

Tableau XII : Prescription de médicaments favorisant l'hémostase chez les patients de l'étude

Médicament	Pas de fibrinogène		Fibrinogène	
PPSB	59	5,8%	38	23%
FVIIa	0	0	5	3%
Colles	37	3,6%	31	18,8%

C'est dans le groupe « fibrinogène » que l'on retrouve le plus de patients ayant eu d'autres médicaments hémostatiques prescrits. A savoir que chez certains patients opérés en urgence le PPSB fut administré pour antagoniser les AVK et non pour rétablir l'hémostase. Les administrations de FVIIa n'ont été effectuées que chez des patients ayant déjà reçu du fibrinogène. 80% de ces patients ont également reçu du PPSB ; leur dose moyenne de Clottafact® administrée étant de 5,7g.

Tableau XIII : Prescription de Clottafact® selon l'anesthésiste

Prescripteur	Pas de Fibrinogène		Fibrinogène		Total	
	N	%	N	%	N	%
A 1	58	5.7	11	6.7	69	5.8
A 2	60	5.9	11	6.7	71	6.0
A 3	71	7.0	10	6.1	81	6.8
A 4	69	6.8	3	1.8	72	6.1
A 5	86	8.4	11	6.7	97	8.2
A 6	74	7.2	27	16.4	101	8.5
A 7	93	9.1	17	10.3	110	9.3
A 8	71	7.0	13	7.9	84	7.1
A 9	67	6.6	17	10.3	84	7.1
A 10	47	4.6	4	2.4	51	4.3
A 11	84	8.2	12	7.3	96	8.1
A 12	79	7.7	12	7.3	91	7.7
A 13	121	11.9	15	9.1	136	11.5
A 14	39	3.8	2	1.2	41	3.5
15 (=NA)	2	0.2	.	.	2	0.2
Total	1021	100.0	165	100.0	1186	100.0

On peut noter des disparités importantes entre ces différents opérateurs. Par exemple, l'anesthésiste ayant le plus grand nombre d'interventions en 2014 est A13, mais il n'a prescrit du Clottafact® que pour 11% de ses interventions. A6 est le plus grand prescripteur de Clottafact® (16,4% d'interventions). A4 est l'anesthésiste dont le ratio de prescription de Clottafact® est le plus faible (1,8% de ses interventions).

Tableau XIV : Moment de prescription du Clottafact[®]

Indication	N	%
per-op	101	61.2
post-op	54	32.7
N/A	10	6.1
Total	165	100.0

Le recueil de cette donnée fut difficile à obtenir, car le moment de prescription du Clottafact[®] n'est pas toujours indiqué sur l'ordonnance ou sur les logiciels de soin. Une prescription majoritairement en per-opératoire a néanmoins été mise en avant.

Tableau XV : Dose moyenne de Clottafact[®] prescrite

	N	Moyenne ± SD	Médiane	Mini - Maxi
Dose (g)	165	2.7 ± 1.3	3.0	1.5 - 12.0

La dose moyenne relevée pour l'année 2014 est de 2,7g soit 2 flacons de Clottafact[®] par patient.

Tableau XVI : Dose moyenne de Clottafact[®] prescrite selon l'anesthésiste

Dose (g) - Prescripteur	N	Moyenne \pm SD	Médiane	Mini - Maxi
A 1	11	2.05 \pm 0.76	1.50	1.50 - 3.00
A 2	11	2.86 \pm 0.45	3.00	1.50 - 3.00
A 3	10	2.55 \pm 0.72	3.00	1.50 - 3.00
A 4	3	2.00 \pm 0.87	1.50	1.50 - 3.00
A 5	11	2.32 \pm 1.23	1.50	1.50 - 4.50
A 6	27	3.28 \pm 2.04	3.00	1.50 - 12.00
A 7	17	2.47 \pm 0.74	3.00	1.50 - 3.00
A 8	13	2.65 \pm 1.25	3.00	1.50 - 6.00
A 9	17	3.00 \pm 1.40	3.00	1.50 - 6.00
A 10	4	3.75 \pm 1.50	3.00	3.00 - 6.00
A 11	12	2.63 \pm 0.68	3.00	1.50 - 3.00
A 12	12	2.50 \pm 1.48	1.50	1.50 - 6.00
A 13	15	2.50 \pm 0.73	3.00	1.50 - 3.00
A 14	2	3.00 \pm 0.00	3.00	3.00 - 3.00
T	165	2.71 \pm 1.27	3.00	1.50 - 12.00

Une grande disparité des doses de Clottafact[®] utilisées est à souligner ; les prescriptions variant d'un flacon d'1,5g de concentré de fibrinogène à 8 flacons. A6 est l'anesthésiste ayant le plus prescrit du Clottafact[®], c'est également lui qui a les doses prescrites les plus importantes. A4 a très peu utilisé le Clottafact[®], les doses de ses prescriptions sont également faibles.

Un appariement chirurgien-anesthésiste pour toutes les interventions ayant nécessité une prescription de Clottafact[®] a également été effectué dans le but d'observer les pratiques au bloc CTCV. Il est présenté dans le tableau XVII.

Tableau XVII : Appariement chirurgien-anesthésiste pour les interventions du groupe « fibrinogène » de 2014

Chirurgien	Prescripteur														Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3
2	4	4	1	0	0	3	1	2	3	2	2	1	2	1	26
3	1	2	3	1	5	9	2	4	5	1	1	7	2	1	44
4	1	0	1	0	2	1	0	1	0	0	2	1	2	0	11
5	2	1	0	1	1	6	3	2	2	0	1	3	2	0	24
6	2	1	0	0	1	2	5	3	3	0	0	0	4	0	21
7	0	0	2	0	0	1	5	0	1	0	2	0	2	0	13
8	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3
9	1	2	3	0	2	2	1	1	2	1	4	0	1	0	20
Total	11	11	10	3	11	27	17	13	17	4	12	12	15	2	165

Le chirurgien avec le plus d'interventions ayant nécessité une prescription de Clottafact[®] est C3. Lorsqu'il était associé à A6 celui-ci a prescrit 9 fois du Clottafact[®] mais ils furent souvent associés lors d'interventions lourdes. L'association C5-A6 a également entraîné une prescription plus importante de Clottafact[®].

5) Données transfusionnelles :

Pour cette partie, nous nous sommes concentrés sur nos deux sous-groupes de patients. Ont d'abord été répertoriés les sujets ayant été transfusés en PSL, que ce soit en per-opératoire ou en post-opératoire.

Tableau XVIII : Conditions de transfusion selon les sous-groupes de patients

SOUS-GROUPES						
Transfusion per-opératoire	Pas de Fibrinogène		Fibrinogène		Total	
	N	%	N	%	N	%
Oui	51	60.0	51	96.2	102	73.9
Non	34	40.0	2	3.8	36	26.1
Total	85	100.0	53	100.0	138	100.0

SOUS-GROUPES						
Transfusion post-opératoire	Pas de Fibrinogène		Fibrinogène		Total	
	N	%	N	%	N	%
Oui	32	37.6	41	77.4	73	52.9
Non	53	62.4	12	22.6	65	47.1
Total	85	100.0	53	100.0	138	100.0

En regroupant les transfusions per et post-opératoire, 100% des patients du sous-groupe « fibrinogène » ont été transfusés contre 68% de l'autre sous-groupe.

Ensuite, nous nous sommes intéressés aux types de produits transfusés aux patients et à la quantité de produits qu'ils reçoivent.

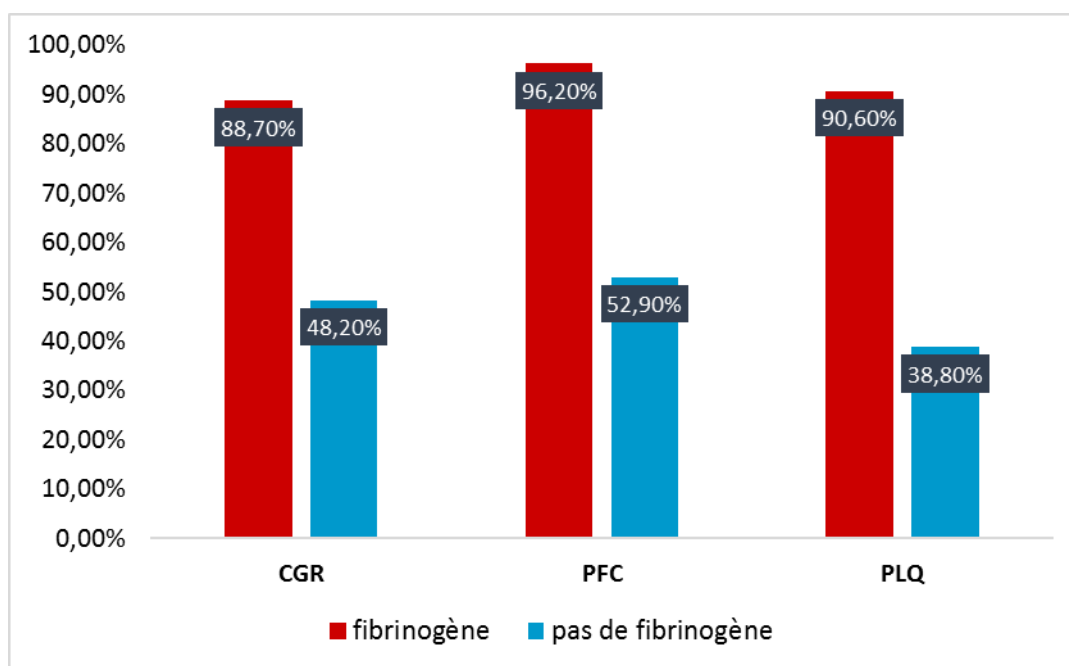


Figure 17 : Pourcentage de patients transfusés dans chaque sous-groupe

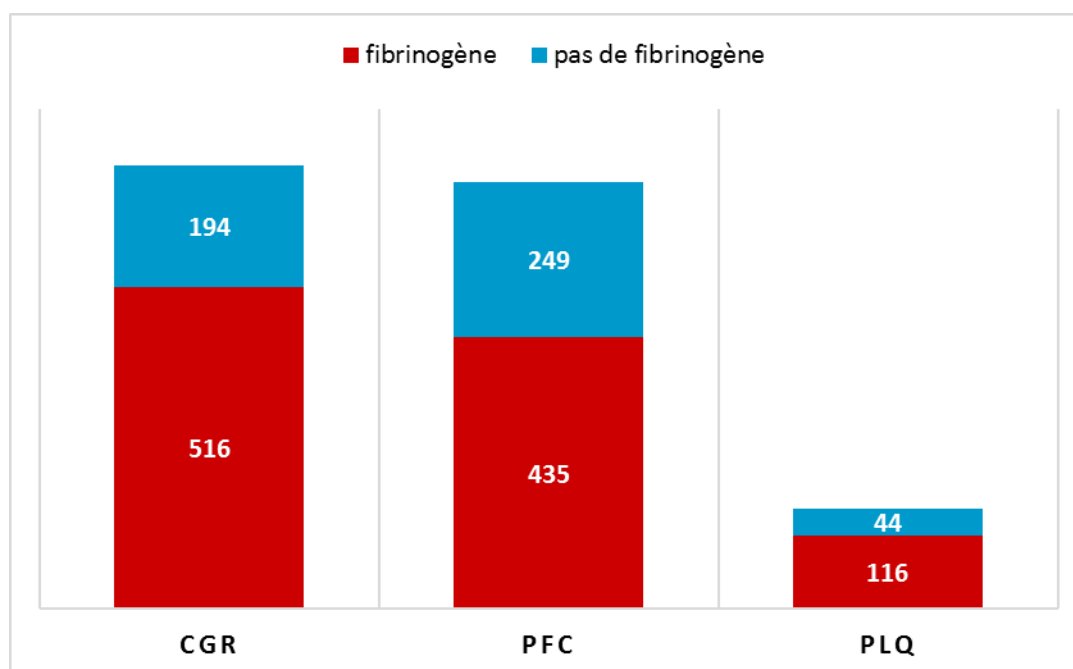


Figure 18 : Quantité de PSL transfusés dans chaque sous-groupe

Le sous-groupe « fibrinogène » est celui où l'on retrouve les plus de patients transfusés et les plus grandes quantités de produits administrés, quel que soit le type de PSL.

6) Suivi des patients :

Ce suivi concerne les patients des deux sous-groupes comparés. Le tableau XIX compare les saignements des premières 24 heures post-chirurgie ; le tableau XX les volumes d'autotransfusion (à savoir que le recueil de cette donnée fut plus compliqué à obtenir à partir des sujets du mois d'août, la mise à jour du fichier par le service d'hémovigilance n'ayant pas été finalisée au moment du recueil).

Tableau XIX : Volume de saignements des premières 24 heures post-CEC

Saignements des 1ères 24h (mL)	N	Moyenne ± SD	Médiane	Mini - Maxi
Pas de Fibrinogène	84	575.49 ± 277.73	517.50	100.00 - 1600.00
Fibrinogène	48	957.60 ± 640.11	690.00	250.00 - 2550.00
T	132	714.44 ± 479.50	550.00	100.00 - 2550.00

Le volume des saignements des premières 24 heures recueillis dans les drains sont plus importants dans le groupe de patients « fibrinogène ».

Tableau XX : Volume de sang autotransfusé aux patients

Volume autotransfusion (mL)	N	Moyenne ± SD	Médiane	Mini - Maxi
Pas de Fibrinogène	49	770.27 ± 287.27	692.00	244.00 - 1600.00
Fibrinogène	42	1128.33 ± 477.75	1074.50	519.00 - 3189.00
T	91	935.53 ± 424.51	898.00	244.00 - 3189.00

Les patients du groupe « fibrinogène » sont également les patients ayant bénéficié d'un volume d'autotransfusion plus large.

Concernant le taux de reprise chirurgicale et la nature de ces reprises, ces données sont rassemblées dans la figure 19 et le tableau XXI ci-dessous :

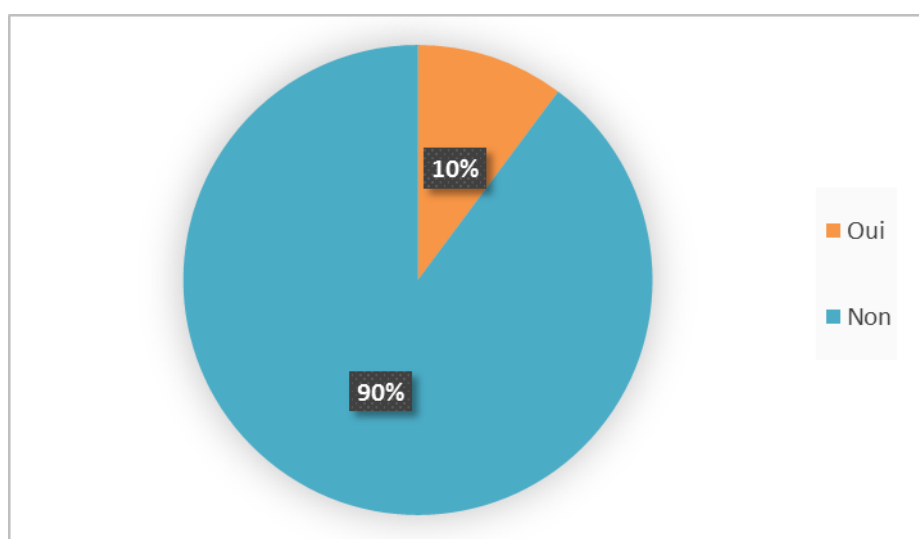


Figure 19 : Taux de reprise chez les patients de l'étude

Si l'on sépare les deux sous-groupes : 43,4% des patients du groupe « fibrinogène » ont eu besoin d'une reprise contre 14,1% des patients du groupe « pas de fibrinogène » ($p < 0,0001$).

Tableau XXI: Nature des reprises au bloc opératoire

Reprise	SOUS-GROUPES					
	Pas de Fibrinogène		Fibrinogène		Total	
	N	%	N	%	N	%
hémostase	3	3.5	12	22.6	15	10.9
tamponnade	9	10.6	10	18.9	19	13.8
intervention CEC	.	.	1	1.9	1	0.7
Non	73	85.9	30	56.6	103	74.6
Total	85	100.0	53	100.0	138	100.0

La reprise pour hémostase est la plus fréquemment recensée chez les patients ayant eu une administration de fibrinogène. Ceci est en corrélation avec le volume moyen des saignements post-opératoire des patients du groupe « fibrinogène » d'une valeur proche des 1 L conditionnant la reprise. En regroupant les patients des deux sous-groupes, la cause la plus fréquente de reprise est la tamponnade.

Les complications post-chirurgicales des patients de l'étude sont regroupées dans la figure 20 :

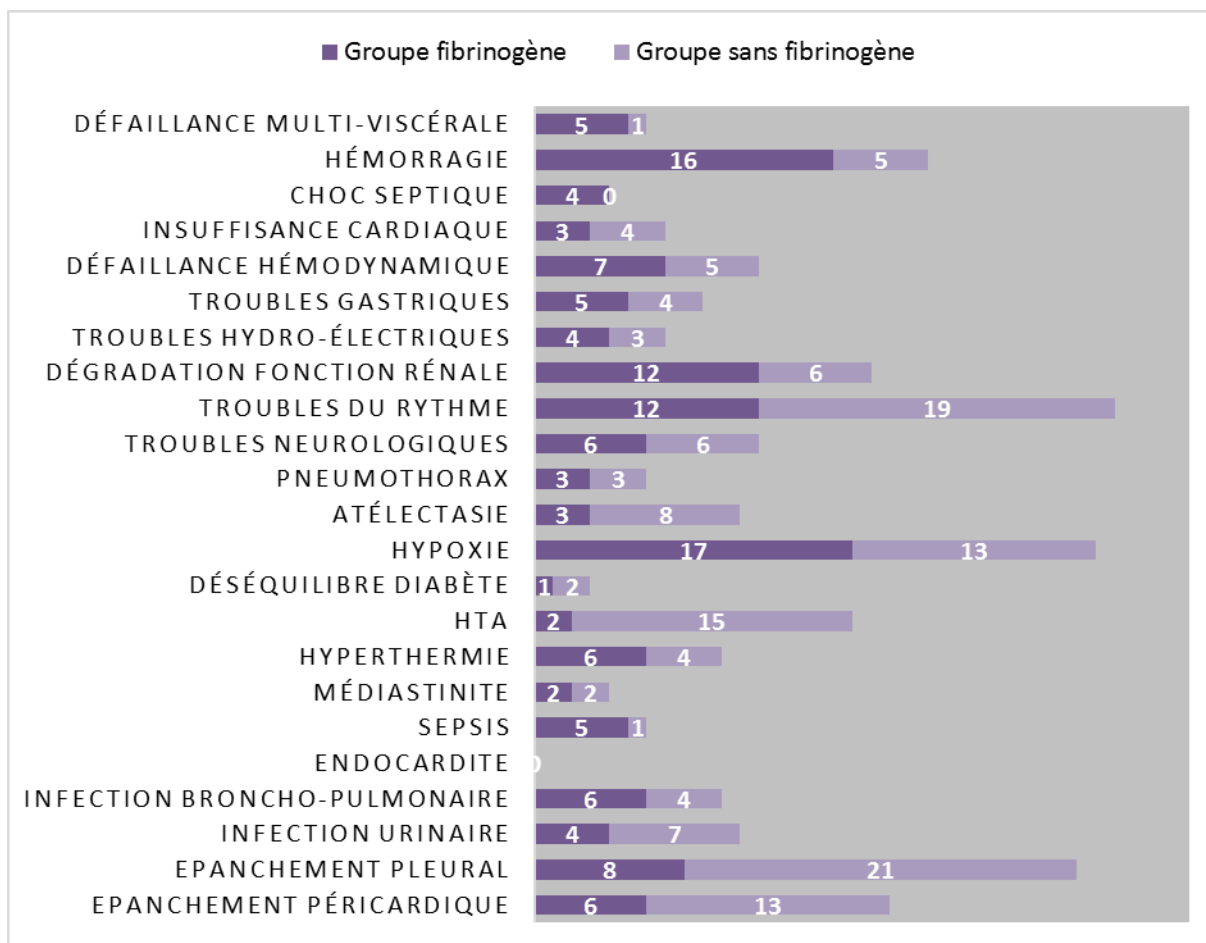


Figure 20 : Complications post-chirurgicales de la population étudiée

Les complications post-opératoires les plus retrouvées sont les épanchements, l'hypoxie et les troubles du rythme cardiaque. En ne s'intéressant qu'aux complications majeures (défaillance, hémorragie, choc septique), leur fréquence est plus importante chez les patients du sous-groupe « fibrinogène ».

Enfin, nous avons regardé les durées de séjour des patients en réanimation CTCV puis en hospitalisation et leur devenir à la fin du séjour en CTCV. Ces données sont présentées dans les tableaux XXII et XXIII :

Tableau XXII : Comparaison des durées de séjour des sujets de l'étude

Durée séjour Réa (j)	N	Moyenne ± SD	Médiane	Mini - Maxi
Pas de Fibrinogène	85	5.98 ± 3.97	3.00	1.00 - 51.00
Fibrinogène	53	11.18 ± 10.65	4.00	1.00 - 107.00

Durée séjour Hospitalisation (j)	N	Moyenne ± SD	Médiane	Mini - Maxi
Pas de Fibrinogène	85	15.06 ± 6.63	8.00	2.00 - 72.00
Fibrinogène	53	25.07 ± 16.51	11.00	1.00 - 127.00

Les patients du sous-groupe « fibrinogène » sont hospitalisés plus longtemps, que ce soit en réanimation ou dans les services de CTCV.

Tableau XXIII : Devenir des patients à leur sortie du service de CTCV

Fin séjour	Pas de Fibrinogène		Fibrinogène		Total	
	N	%	N	%	N	%
RAD	13	15.3	3	5.7	16	11.6
SSR	44	51.8	21	39.6	65	47.1
HAD	0	0.0	1	1.9	1	0.7
Changement service	11	12.9	9	17.0	20	14.5
Ré-hospitalisation	6	7.0	6	11.3	12	8.7
décès	2	2.4	8	15.1	10	7.3
N/A	9	10.6	5	9.4	14	10.1
Total	85	100.0	53	100.0	138	100.0

La grande majorité des patients sortants de CTCV vont poursuivre leur rééducation cardiaque dans un centre spécialisé. Des ré-hospitalisations ou des décès au cours ou suivant l'hospitalisation sont en revanche à déclarer. Ils ont été le plus fréquemment recueillis chez les patients du sous-groupe « fibrinogène ».

Section B : Discussion

I. Critique de l'étude

1) Points forts de l'étude :

Au moment de la réalisation de ce travail, peu d'études sur l'utilisation du concentré de fibrinogène avaient été publiées au niveau international bien que l'engouement pour son utilisation était croissant. Le manque d'essais de grandes envergures n'a ainsi pu permettre à des sociétés savantes d'établir des recommandations sur le bon usage de ce produit lors de la prise en charge d'une hémorragie chez les patients opérés par CEC. Il en a résulté une utilisation par moment aléatoire du Clottafact[®] au bloc opératoire de CTCV du CHU de Rennes. Proposé par la COMEDIMS aux anesthésistes de la CTCV, ce travail a été validé par le chef du service dans le but d'optimiser les pratiques professionnelles du personnel de la CTCV et ainsi de réduire potentiellement les dépenses de santé dues au coût important de ce médicament. Ceci a conduit à la mise en place d'une **collaboration** entre un service de soin, la CTCV, et la PUI du CHU par l'intermédiaire de la COMEDIMS et a ainsi permis de **confronter deux visions** par rapport au bon usage du Clottafact[®].

En outre, **aucune étude française** n'a été retrouvée lors des recherches bibliographiques. La faible implantation de thrombo-élastogrammes dans les blocs opératoires français limite la possibilité d'établir des protocoles basés sur les résultats des études internationales. Sans en avoir cette ambition, notre travail permet d'obtenir un aperçu sur une année de l'éventuel impact d'une utilisation du Clottafact[®] et de déterminer ses bénéfices potentiels dans le suivi post-opératoire de notre population. Ses résultats pourront ainsi dégager quelques axes de recommandations pour le bon usage de ce médicament.

La mise en place de cette étude fut **simple**. Les critères à recueillir dans les dossiers patients ont été **rapidement** définis. Aucune difficulté n'a entravé le recueil de données ; ces données étant **facilement accessibles** dans les logiciels de soin ou dans les fichiers spécifiques des unités. Ceci a donc permis une **bonne exhaustivité** des données recueillies.

De plus, le coût économique de cette étude fut **négligeable**. Aucun moyen de logistique ou de personnel n'a été nécessaire. Seuls les coûts d'impression des fiches d'aide au recueil de données sont à considérer.

Le CHU de Rennes étant l'un des hôpitaux français les plus importants dans le domaine de la chirurgie cardiaque, une **grande cohorte de patients** a pu être incluse dans ce travail (1186 patients au total dont 165 avec administration de fibrinogène). Cette population est bien plus importante que celles incluses dans les différentes publications recueillies pour la bibliographie (environ quelques dizaines de patients par étude).

2) Limites de l'étude :

De par le grand nombre de patients inclus dans l'étude, **des limites au niveau du recueil de données** sont à signaler. Ce recueil devait dans un premier temps être rétrospectif, puis se faire en temps réel sur les prochains patients opérés. Cet objectif n'a malheureusement pas pu se mettre en place, et seule la méthode de recueil en rétrospectif fut possible. Ceci a limité l'impact de l'étude au niveau des pratiques professionnelles, n'en faisant qu'une **étude observationnelle**.

On peut également noter une **large disparité** dans le nombre de sujets inclus dans chaque groupe. En effet, cette étude n'ayant pu être réalisée qu'en rétrospectif, **aucune randomisation** n'a été permise pour harmoniser le nombre de patients de chaque groupe. Ceci a impacté notre travail car la trop grande différence entre les groupes a rendu impossible une étude statistique comparative. Nous avons donc décidé de n'inclure dans cette étude comparative que les sujets des deux sous-groupes ayant subi les types d'intervention chirurgicale les plus fréquemment retrouvés dans la littérature.

Une autre limite fut la durée **trop étalée** du temps de recueil de données (8 mois). Les premiers dossiers consultés bénéficièrent de moins de recul par rapport à ceux consultés plus tardivement. Une fois la fiche de recueil remplie, elle fut notée directement dans le fichier Excel® de suivi et le dossier du patient ne fut plus consulté à nouveau. Ainsi, les informations sur le devenir du patient peuvent être incomplètes si le patient a été ré-hospitalisé ou est décédé après la date de consultation du dossier.

Enfin, on peut signaler un **manque de renseignements** sur les antécédents des patients de l'étude. Le motif de l'intervention ne fut pas recensé pour tous, ce qui aurait été pertinent pour les patients subissant une chirurgie redux (ré-intervention), pour les patients ayant bénéficié d'une assistance circulatoire avant leur greffe ou pour les patients opérés pour cause d'endocardite. Ces interventions sont considérées comme étant particulièrement à risque, et donc pouvant potentiellement entraîner une prescription de concentré de fibrinogène.

II. Analyse des résultats

Dans cette partie, nous détaillerons successivement la résolution des deux objectifs principaux de l'étude ; d'abord par l'étude comparative sur les effets de l'administration du Clottafact® chez nos deux sous-groupes de patients puis par l'étude observationnelle des pratiques des professionnels du bloc CTCV.

1) Effets de l'administration du Clottafact® :

Deux sous-groupes de patients ont été comparés pour répondre à la première problématique de notre travail : l'administration de fibrinogène permet-elle de réduire les besoins transfusionnels de patients et d'améliorer leur pronostic en post-chirurgie ? Le sous-

groupe « fibrinogène » comporte 53 patients et le sous-groupe « pas de fibrinogène » 85 patients. Dans ces sous-groupes ont été inclus les patients avec les types d'interventions suivants : chirurgie de l'aorte, mise en place d'une assistance circulatoire, transplantation cardiaque, autre chirurgie couplée à une intervention sur l'aorte (RV ou pontage). Cette comparaison permet d'évaluer les bénéfices potentiels de l'administration du concentré de fibrinogène au niveau de la transfusion sanguine, des complications post-chirurgicales et des durées de séjour hospitalier des patients.

a) Transfusion sanguine :

Une concentration basse de fibrinogène chez les patients opérés par CEC est associée avec une augmentation des pertes sanguines [27]. Par conséquent, le principal argument en faveur de l'administration du Clottafact[®] lors d'une chirurgie cardiaque est son effet sur la réduction du nombre de transfusions per- et post-chirurgicales. Le fibrinogène intervenant au niveau de l'hémostase primaire et de la coagulation, augmenter sa concentration chez des patients ayant subi une chirurgie cardiaque servirait ainsi à contrer la coagulopathie de dilution induite par la CEC et à améliorer l'hémostase en post-opératoire. La réduction des pertes sanguines entraînerait alors une réduction des besoins transfusionnels des patients.

Les publications citées dans la première partie de ce mémoire incluaient des patients opérés par CEC, recevant ou non du concentré de fibrinogène, et comparaient ces deux groupes au niveau de leurs besoins transfusionnels post-opératoires. Ces études se concentraient sur des patients opérés par des interventions jugées critiques, telle la chirurgie aortique. L'administration de fibrinogène dépendait des critères des cliniciens : saignement « cliniquement pertinent », [Fg] inférieure à 1,5 g/L, ... puis dans les études plus récentes était guidée par le test au ROTEM effectué pendant l'opération. Tous les résultats de ces études démontraient une diminution des pertes sanguines et une franche réduction d'environ 50% des besoins transfusionnels des patients après administration de Clottafact[®].

Dans notre étude, 96,2% des patients du sous-groupe « fibrinogène » ont été transfusés en per-opératoire contre 60% des patients sans fibrinogène ; en post-opératoire ce sont 77,4% des patients « fibrinogène » qui ont été transfusés pour 37,6% des patients de l'autre groupe.

En s'intéressant plus spécifiquement aux transfusions de PFC contenant du fibrinogène : les patients du sous-groupe « fibrinogène » ont été transfusés en per-opératoire d'en moyenne $4,79 \pm 3,69$ PFC et en post-opératoire de $3,42 \pm 5,07$ PFC ; pour les sujets de l'autre sous-groupe $1,61 \pm 1,75$ PFC en per-opératoire et $1,32 \pm 5,54$ PFC en post-opératoire.

De plus, si l'on regarde les saignements des premières 24 heures suivant la CEC, leur volume est de $957,60 \pm 640,11$ mL chez les patients du sous-groupe « fibrinogène » contre $575,49 \pm 277,73$ mL pour l'autre sous-groupe.

L'utilisation du Clottafact[®] n'a alors permis ni de diminuer le volume des saignements en post-chirurgies, ni de réduire les besoins transfusionnels des patients de notre étude. Ces résultats sont donc en contradiction avec les données de la littérature dont la réduction moyenne des transfusions étant proche des 50%. Mais ces données proviennent d'études dont les patients sont randomisés et surtout dont l'administration de concentré de fibrinogène est soit comparée à un placebo soit guidée par un ROTEM qui permet d'établir

des algorithmes transfusionnels. Une administration de Clottafact[®] permet d'augmenter la [Fg] des patients et ainsi de favoriser l'hémostase mais elle ne pourra que compléter un recours à la transfusion de PSL.

b) Complications post-chirurgicales :

L'un des avantages du Clottafact[®] est sa plus grande sécurité clinique par rapport à la transfusion sanguine. Comme présenté dans la partie 1, la transfusion de PSL peut être un acte à risque pour les patients et entraîner des complications plus ou moins sérieuses (réactions hémolytiques, complications infectieuses,...). A contrario le Clottafact[®] est un médicament dérivé du sang humain viro-atténué et présente donc plus de garantie lors de son administration. Aucune publications sur le sujet n'ont rapporté d'effets secondaires après utilisation de ce médicament.

Peu d'études publiées s'intéressent aux conséquences d'une administration de Clottafact[®] sur l'amélioration du pronostic clinique du patient. Dans sa revue bibliographique [37], A. Wikkelsø concluait par le fait qu'il n'y avait aucune preuve sur les effets bénéfiques à long terme du concentré de fibrinogène. Une autre revue de S. Kozek-Langenecker *et al.* [40] indiquait qu'une utilisation de Clottafact[®] était plus sûre et moins à risque de complications que le recours à la transfusion. Cependant aucune conclusion ne pouvait être dégagée devant l'absence d'études de plus grande envergure.

Nous avons ainsi recensé les complications post-opératoires de nos patients pour évaluer l'impact d'une administration de Clottafact[®] sur les suites chirurgicales.

23 types de complications post-chirurgicales ont été recueillis pour les besoins de l'étude. Au total, chez les patients du sous-groupe « fibrinogène » 137 complications ont été recensées soit une moyenne de 2,6 complications par patient. Pour l'autre sous-groupe étudié, 146 complications ont été comptabilisées, avec une moyenne de 1,7 complications par patient.

En s'intéressant de plus près aux complications jugées les plus critiques, il y eut dans le sous-groupe « fibrinogène » 7,5% de chocs septiques contre 0 dans l'autre sous-groupe ($p < 0,02$), 30,2% d'hémorragies contre 7,9% ($p < 0,0001$) et 9,4% de défaillances multi-viscérales contre 1,2% ($p < 0,03$).

L'administration de Clottafact[®] n'a pas permis de réduire le nombre de complications post-chirurgicales des patients, ni d'éviter la survenue d'incidents graves tels le choc septique ou la défaillance multi-viscérale. L'incidence de ces complications pouvant être liée à la quantité de PSL transfusés, il y a une certaine logique à ce que le sous-groupe de patients ayant été transfusés par le plus grand nombre de produits sanguins soit celui avec le plus de complications.

Le bénéfice d'une administration de Clottafact[®] sur le long terme demeure difficile à juger étant donné le nombre de facteurs à pouvoir l'impacter (comorbidités pré-opératoire du patient, erreur médicale, susceptibilité individuelle de chaque patient,...).

c) Durée de séjour hospitalier :

La revue bibliographique de S. Kozek-Langenecker *et al.* [40] indiquait que les patients ayant reçus du concentré de fibrinogène pendant leur chirurgie cardiaque restaient moins longtemps en réanimation que les patients transfusés, et que leur durée de séjour total était diminuée de 10 jours (21 jours vs 31 jours pour les patients avec transfusion). Mais peu d'études s'étant confrontées à cette problématique, il est précoce d'affirmer avec certitude que l'utilisation de Clottafact® réduit effectivement les durées de séjours des patients.

Pour notre étude, les patients ayant reçu du Clottafact® ont une durée de séjour moyenne en réanimation de $11,18 \pm 10,65$ jours puis de $25,07 \pm 16,51$ jours en hospitalisation. 11,3% des patients ont dû être ré-hospitalisés par la suite et 15,1% des patients sont décédés. Pour les autres sujets, la durée du séjour en réanimation fut en moyenne de $5,98 \pm 3,97$ jours et en hospitalisation de $15,06 \pm 6,63$ jours. Il y eut 7% de ré-hospitalisations et 2,4% de décès.

Le taux de complications post-chirurgicales étant le plus élevé dans le sous-groupe « fibrinogène », les durées de séjour en réanimation CTCV puis en hospitalisation sont donc logiquement plus longues pour ces patients. Le taux de patients ayant dû être ré-hospitalisés par la suite est également plus important pour ceux du sous-groupe « fibrinogène » ; les causes de ré-hospitalisation étant le plus souvent des tamponnades ou complications infectieuses. Le plus grand nombre de complications gravissimes est également relié au taux de décès ceux-ci étant principalement causés par des chocs hémorragiques et défaillances multi-viscérales.

En conclusion de cette partie, il a été mis en évidence que les patients du sous-groupe « fibrinogène » étaient ceux avec la quantité la plus importante de PSL transfusés (en corrélation avec des volumes de saignements post-chirurgicaux plus élevés), le plus grand nombre de complications post-opératoires et les durées d'hospitalisation les plus longues. D'un point de vue plus large, en s'intéressant à tous les patients inclus dans l'étude, ces mêmes résultats sont retrouvés : 95% des 165 patients ayant bénéficié d'une administration de Clottafact® ont ensuite été transfusés (56% des autres patients) et leur durée de séjour est d'une semaine plus longue en moyenne. Pour tenter d'expliquer ces résultats, nous avons procédé à une observation des prescripteurs sur leur utilisation du Clottafact® en CTCV.

2) Observation des pratiques professionnelles au bloc CTCV :

Aucunes recommandations officielles françaises n'existent pour l'instant pour aiguiller les anesthésistes dans leur utilisation de Clottafact® au cours d'une CEC. La prescription de ce médicament au bloc CTCV du CHU de Rennes est donc anesthésiste-dépendant. Nous avons profité de cette étude pour observer les pratiques des anesthésistes du bloc au cours de l'année 2014. La prescription a-t-elle dépendue du chirurgien effectuant l'opération ? Chaque anesthésiste suit-il ses propres critères de prescription ? Existe-t-il une dose standard de Clottafact® à recommander ?

L'identité du chirurgien effectuant l'opération est le premier critère de prescription de Clottafact® étudié. En effet, une mauvaise technique chirurgicale ou une forte prudence du

chirurgien lors de l'apparition d'une hémorragie peut inciter l'anesthésiste à prescrire d'autres thérapies pour favoriser l'hémostase en plus des transfusions de PSL. Dans notre étude, le chirurgien associé à l'anesthésiste n'a pas été un des critères majeurs influençant la prescription du fibrinogène. Parmi les appariements les plus fréquents, C3-A6 a entraîné la prescription de Clottafact[®] pour 9 interventions mais 80% de celles-ci furent des mises en place d'assistance circulatoire ou des transplantations avec des durées de CEC supérieures à 120 minutes. A6 a été associé à C5 pour des interventions lourdes, chez des patients avec de nombreuses comorbidités d'où également une importante utilisation de concentré de fibrinogène. Pour les autres intervenants, aucun appariement ne se détache pour les prescriptions de Clottafact[®]. Ainsi, plus que l'identité du chirurgien, c'est la spécialisation des professionnels dans un certain type de chirurgie qui aura un impact sur la prescription de fibrinogène.

Ensuite, nous nous sommes intéressés aux critères de prescription de fibrinogène qui peuvent être propres à chaque anesthésiste. En moyenne, un anesthésiste a prescrit du Clottafact[®] pour 13,3% de ses interventions en 2014. Ce pourcentage s'étend de 4,2% d'interventions pour le prescripteur A4 à 26,7% pour le prescripteur A6. Cet anesthésiste a systématiquement prescrit du concentré de fibrinogène lors des interventions de type assistance circulatoire et transplantation, et même si la valeur de la [Fg] critique n'était pas atteinte. L'anesthésiste A7 a prescrit du Clottafact[®] lors de 15,5% de ses interventions (sa dernière datant de juin 2014). Parmi celles-ci, on ne recense qu'une chirurgie aortique, les autres interventions étant des RV ou des pontages avec des durées de CEC normales. Parmi les plus gros prescripteurs de Clottafact[®] A9 n'en n'a pas prescrit systématiquement dans les cas des interventions lourdes, ni si la [Fg] était en dessous de 1,5 g/L, mais ces interventions avaient en commun une durée de CEC de plus d'une heure. Au contraire des anesthésistes cités précédemment, A4 n'a prescrit du Clottafact[®] que lors de 3 de ses interventions, toutes pour une dissection aortique qui est une urgence vitale mais ces patients furent ensuite massivement transfusés. Une certaine variabilité est donc retrouvée parmi ces conditions de prescription. Néanmoins, certains critères apparaissent comme prédominants :

- en pré-opératoire : une [Fg] abaissée sur le bilan d'hémostase, un patient de bas poids qui est plus à risque d'hémodilution et donc de saignements, un patient transplanté ayant déjà subi une mise en place d'assistance circulatoire mécanique, un patient pris en charge pour une dissection aortique qui est une urgence vitale
- en per-opératoire : une durée de CEC supérieure à 120 minutes, une hémorragie majeure qui peut ainsi entraîner une reprise chirurgicale

Les anesthésistes favorisent donc la prescription de concentré de fibrinogène chez des patients que l'on peut qualifier de « compliqués ». Il existe une relation logique entre la cohorte de patients ayant bénéficié d'une administration de Clottafact[®], la durée de CEC de leur intervention, le taux de transfusion chez ces patients, et leurs suites opératoires.

Mais l'harmonie dans la pratique de ces anesthésistes n'est pas totalement retrouvée. 7 patients ont eu du Clottafact[®] sans bénéficier de transfusions et sans qu'aucun facteur de risque de complication ne soit relevé. Ceci est la preuve que des recommandations de bon usage doivent être établies au sein du service.

Enfin, nous avons analysé la nature de la prescription de fibrinogène. La dose moyenne de Clottafact[®] prescrite en 2014 est de 2,7±1,3 g, soit 2 flacons. Cette prescription s'est faite majoritairement en per-opératoire (61,2%). Pour 8,4% des patients plus de 2 flacons de Clottafact[®] ont été administrés : on y retrouve des interventions lourdes, aux durées de CEC supérieures à 100 minutes. Mais l'ajout de concentré de fibrinogène n'a pas empêché la transfusion massive de ces patients. Si l'on compare les échantillons de patients ayant reçus soit 1,5 g soit 3 g de Clottafact[®], aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne la quantité de produits sanguins transfusés et la durée de séjour des patients. Dans ce cas, la pertinence d'une prescription de plus d'un flacon de Clottafact[®] peut être remise en question, si l'on prend en considération les critères économiques en plus des critères cliniques.

3) Synthèse :

La maîtrise des dépenses de santé d'un service hospitalier implique une réduction des durées de séjour des patients et une optimisation de ses dépenses médicamenteuses. Les patients du service de CTCV opérés du cœur via une CEC sont particulièrement exposés à un risque de complications post-chirurgicales majeures. La complication la plus immédiate et la plus redoutée est l'apparition d'une hémorragie incoercible. Cette hémorragie est le résultat des effets sur l'organisme des patients imposés par la technique de CEC elle-même, mais peut également être le résultat d'une mauvaise pratique professionnelle au bloc (mauvaise technique chirurgicale, administration en excès d'anticoagulants). La compensation des pertes sanguines des patients passe par le recours à la transfusion sanguine puis, en cas de saignements majeurs, par une reprise au bloc opératoire pour contrer l'hémorragie. Mais celle-ci peut être à l'origine de nombreuses complications qui peuvent ainsi diminuer les chances de survie des patients dont l'état est jugé critique et, a minima, augmenter la durée des séjours hospitaliers de ces patients.

Dans le service de CTCV du CHU de Rennes, la consommation de PSL a entraîné une dépense de plus d'un million d'euros pour l'année 2014. Pour cette année, la durée de séjour moyenne en CTCV a été d'environ 4 jours en réanimation puis 12 jours en hospitalisation. Pour limiter les transfusions sanguines et ainsi essayer d'améliorer la survie des patients et de diminuer leur séjour hospitalier, les anesthésistes de CTCV ont de plus en plus souvent prescrit du concentré de fibrinogène lors des CEC, influencés par les dernières publications faisant valoir son utilité dans la réduction des besoins transfusionnels. La prescription de ce médicament étant elle-même dépendante de chaque anesthésiste concerné puisqu'aucunes recommandations de bon usage du Clottafact[®] ne sont pour le moment parues en France.

Néanmoins, comme le démontre les résultats de notre étude, l'administration de Clottafact[®] n'a pas permis de réduire la quantité de PSL transfusés, ni d'améliorer la survie et la durée d'hospitalisation des patients. De plus, le Clottafact[®] est un médicament coûteux ; son utilisation en CTCV a entraîné une dépense non négligeable de 245 000€ en 2014.

Cependant ce postulat peut être nuancé d'un point de vue médical. La prescription de Clottafact[®] a, dans la majorité des cas, respecté leurs critères de prescriptions puisque ce sont les patients ayant eu le plus de complications per- et post-opératoire qui en ont reçu.

Dans le but d'harmoniser les pratiques des professionnels du bloc opératoire et de respecter le bon usage de ce médicament au coût important il paraît nécessaire de détacher en interne de nouvelles recommandations pour la prescription de Clottafact® ; cette étude permettant de faire ressortir quelques axes de travail.

Tout d'abord, il semble impératif de pouvoir aiguiller avec plus de précision la prescription de concentré de fibrinogène en per- ou post-opératoire. Les caractéristiques du patient (comorbidités nombreuses, présence d'un traitement anticoagulant antérieur) et de l'intervention (intervention jugée lourde et à risque de type transplantation ou mise en place d'une assistance circulatoire) ne doivent pas imposer une administration systématique de Clottafact®. Chaque prescription doit être argumentée par un mauvais bilan d'hémostase ou par une situation clinique dégradée (longue durée de CEC, saignements post-opératoires majeurs). Concernant la dose à prescrire, il paraît préférable de ne se limiter qu'à un seul flacon d'1,5g de Clottafact®. Cette dose peut être néanmoins augmentée en cas de non-amélioration clinique et biologique, mais les bénéfices d'une forte dose de Clottafact® sur les suites opératoires des patients restent à être démontrés.

L'implantation d'un ROTEM dans les blocs français de chirurgie cardiaque apparaît cependant comme nécessaire et les demandes des professionnels des blocs CTCV de plus en plus justifiées. Ainsi de vrais algorithmes de gestion des hémorragies lors d'une CEC pourront être établis. Le coût de cette technique est certes important, mais ceci permettra au final une meilleure maîtrise des dépenses de santé médicamenteuses.

CONCLUSION

Le fibrinogène est un élément majeur du processus d'hémostase et possède de ce fait un rôle important dans les hémorragies. L'administration de concentré de fibrinogène (Clottafact[®]) semble alors être une solution pour contrer les hémorragies post-opératoires des patients subissant des interventions lourdes de chirurgie cardiaque par CEC. De nombreuses études ont été récemment publiées à ce sujet ce qui a renforcé l'intérêt des anesthésistes pour utiliser le Clottafact[®] chez ces patients. Bien qu'aucunes recommandations françaises n'aient été établies pour guider les prescriptions de Clottafact[®], son utilisation dans le service de CTCV du CHU de Rennes est de plus en plus fréquente et est associée à une augmentation des dépenses de santé.

Le but de notre travail fut d'évaluer les bénéfices potentiels d'une administration de concentré de fibrinogène sur les patients opérés par CEC en 2014. Cette étude rétrospective incluant 1186 patients et comparant les données recueillies pour deux sous-groupes ayant subi les mêmes types d'interventions a ainsi démontré que l'administration de Clottafact[®] ne permettait ni de réduire les besoins transfusionnels ni d'améliorer la morbi-mortalité des patients dans leurs suites opératoires. Cependant, une interprétation différente est mise en évidence : le Clottafact[®] a été majoritairement utilisé chez des patients dont la situation clinique était fortement dégradée, en complément de la transfusion sanguine.

La prescription de ce médicament étant principalement dépendante de l'anesthésiste en charge du patient, des recommandations de bon usage sont à établir au sein de l'établissement quant aux conditions de prescription du traitement et de la dose à administrer. L'observation des pratiques des anesthésistes sur une année au niveau de leurs prescriptions de Clottafact[®] réalisée dans le cadre de notre travail peut dès lors servir de base pour des premières réflexions.

Cette étude devrait ainsi permettre d'aiguiller les prescripteurs, mais ne peut se substituer à de vraies recommandations nationales. Plusieurs algorithmes transfusionnels sont à disposition des anesthésistes, mais ils dépendent de techniques insuffisamment implantées à ce jour dans les blocs opératoires français. Une demande d'acquisition d'un de ces dispositifs a été déposée par le personnel de la CTCV du CHU de Rennes. Ainsi, une stratégie d'épargne transfusionnelle pourra être mise en place avec comme objectif une réduction des dépenses médicamenteuses du service.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Rapport sur la situation mondiale des maladies non transmissibles 2010-2011. Genève, OMS
- [2] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3(11):e442
- [3] Nalysnyk L, Fahrback K, Reynolds MW, et al. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: A systemic review and analysis. Heart 2003; 89:767-72
- [4] Ibrahim MF, Paparella D, Ivanov J, et al. Gender-related differences in morbidity and mortality during combined valve and coronary surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:959-64
- [5] Cove ME, Spelman DW, MacLAaren. Infectious complications of cardiac surgery: a clinical review. J Cardiothorac Vasc Anesth 2012; 26:1094-100
- [6] Grover FL. The Society of thoracic Surgeons national Database. Current status and future directions. Ann Thorac Surg 1999; 68:367-73
- [7] Theusinger OM, Schröder CM, Eismon J, et al. The influence of laboratory coagulation tests and clotting factor levels on Rotation Thromboelastometry (ROTEM™) during major surgery with hemorrhage. Anesth Analg 2013; 117:314-21
- [8] Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of bleeding in surgery. Transplant Proc 2006; 38:812-4.
- [9] Chandle WL, Velan T. Estimating the rate of thrombin and fibrin generation in vivo during cardiopulmonary bypass. Blood 2003; 101:4355-62
- [10] Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 2011; 113:1319-33
- [11] Chandler WL, Velan T. Plasmin generation and D-dimer formation during cardiopulmonary bypass. Blood Coag Fibrinolysis 2004; 15:583-91
- [12] Agents antiplaquettaires et période périopératoire. Conférence d'experts. SFAR, 2001
- [13] Albaladejo P, Marret E, Steib A. Critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles : gestion périopératoire des AVK. Document de travail, pp1-15, 2008
- [14] Monographie du Clottafact® ; VIDAL 2014
- [15] Ozier Y, Godier A, Susen S. Le fibrinogène, le PPSB et le monitoring délocalisé. Mise au Point en Anesthésie Réanimation (MAPAR), 2011

- [16] Godier A, Susen S, Samama CM. Treatment of massive bleeding with prothrombin complex concentrate: Argument against. *J Thromb Haemost*. 2010 Dec;8(12):2592-5
- [17] Hedner U. Recombinant activated factor VII as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9 Suppl 1:S147-52
- [18] Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aortic repair. *J Cardiothorac Surg*. 2014 May 19;9:90
- [19] Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Recommandations AFFSAPS ; 2002
- [20] Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications. Recommandations ANSM ; actualisation 2012
- [21] David JS, Levrat A, Macabeo C, Clevenot D, Gueugniaud PY. Stratégies transfusionnelles. Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) ; 2008
- [22] Moskowitz DM, McCullough JN, Shander A, et al. The impact of blood conservation on outcomes in cardiac surgery: is it safe and effective? *Ann Thorac Surg* 2010; 90:451-9
- [23] Isbister JP, Shander A, Spahn DR, et al. Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation. *Transf Med Rev* 2011; 25:89-101
- [24] Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1180-6
- [25] 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
- [26] Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Skrtic S, Jeppsson A. Prophylactic fibrinogen infusion in cardiac surgery patients: effects on biomarkers of coagulation, fibrinolysis and platelet function. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Aug;17(4):396-404
- [27] 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 Oct;48(10):2152-8
- [28] Theusinger OM, Baulig W, Seifert B, Emmert MY, Spahn DR, Asmis LM. Relative concentrations of haemostatic factors and cytokines in solvent/detergent-treated and fresh-frozen plasma. *Br J Anaesth*. 2011 Apr;106(4):505-11
- [29] Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, Sørensen B: Fibrinogen concentrate: a potential universal hemostatic agent. *Expert Opin Biol Ther* 2009, 9:1325-1333

- [30]** Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2013 May;118(5):1244
- [31]** 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 Jun; 102(6): 785–792
- [32]** Rahe-Meyer N. Fibrinogen concentrate in the treatment of severe bleeding after aortic aneurysm graft surgery. *Thromb Res.* 2011;128 Suppl 1:S17-9
- [33]** Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt S, Hagl C, Pichlmaier M. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as a first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery : results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 2013 ; 145 :S178-85
- [34]** Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka K, Haverich A, et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Sep;138(3):694-702
- [35]** Solomon C, Schöchl H, Hanke A, Calatzis A, Hagl C, Tanaka K, et al. Haemostatic therapy in coronary artery bypass graft patients with decreased platelet function: comparison of fibrinogen concentrate with allogeneic blood products. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012 Apr;72(2):121-8
- [36]** Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth.* 2010 May; 104(5): 555–562
- [37]** Wikkelso A, Lunde J, Johansen M, Stensballe J, Wetterslev J, Møller AM, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 29;8:CD008864
- [38]** Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br. J. Anaesth.* (2008) 101 (6): 769-773
- [39]** Solomon C, Hagl C, Rahe-Meyer N. Time course of haemostatic effects of fibrinogen concentrate administration in aortic surgery. *Br J Anaesth.* 2013 Jun;110(6):947-56
- [40]** Kozek-Langenecker S, Sorensen B, Hess J, Spahn D. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate : a systematic review. *Critical Care* 2011, 15:R239

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil de données utilisée pour l'étude, exemple d'un patient du groupe « Fibrinogène »

ETUDE FIBRINOGENE/PATIENT CLOTTAFAC

- **Patient :**

- **Bilan coagulation :**

TCA	tp	Fg	Hb	Hte	Plq
TCA	tp	Fg	Hb	Hte	Plq

- **Intervention :**

Date

Motif

Type

Chirurgien

Durée CEC

- **Clottafact :**

Date

Indication

Prescripteur

Dose

Mdts associés

TTT antérieur

- **Suivi :**

Saignements

Auto-transfusion

Transfusion

Complications

Reprise

- **Suites**

Sortie Réa

Sortie hospit

Suite

RÉSUMÉ

La chirurgie cardiaque par Circulation-Extra-Corporelle est une technique lourde à fort risque de complications pour les patients. La principale complication est un déséquilibre de l'hémostase induit par la technique chirurgicale elle-même et pouvant engendrer une hémorragie aux conséquences potentiellement gravissimes pour le patient. Le fibrinogène est la molécule clé de l'hémostase, intervenant dans plusieurs étapes du processus. Le recours au concentré de fibrinogène (Clottafact[®]) pourrait dès lors être un moyen pour contrer cette hémorragie. En corrélation avec le nombre croissant de publications à ce sujet, la prescription de Clottafact[®] par les anesthésistes du service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire du CHU de Rennes est de plus en plus fréquente bien que ne s'appuyant pas sur des recommandations nationales.

Dans un souci de maîtrises de dépenses de santé et de promotion du bon usage de ce médicament dit « Hors GHS », la Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles a mis en place un travail dans le but d'évaluer l'impact de l'utilisation du concentré de fibrinogène sur les patients au niveau de la quantité de produits sanguins transfusés, de leurs complications post-chirurgicales et de leur durée de séjour hospitalier, puis d'analyser les pratiques des professionnels en CTCV (dose de concentré de fibrinogène prescrite, conditions de sa prescription).

Cette étude rétrospective a inclu 1186 patients opérés par CEC en 2014 au bloc de CTCV. Deux sous-groupes ayant subi les mêmes types d'interventions ont ensuite été comparés afin d'évaluer les bénéfices potentiels d'une administration de concentré de fibrinogène sur le pronostic des patients. Notre travail a ainsi démontré que l'administration de Clottafact[®] ne permettait ni de réduire les besoins transfusionnels ni d'améliorer le pronostic clinique des patients.

Concernant les pratiques du personnel de CTCV, la prescription du Clottafact[®] apparaît plutôt comme étant aussi dépendante de l'anesthésiste que de la situation clinique du patient. Il semble alors nécessaire de promouvoir de nouvelles recommandations internes concernant l'usage du concentré de fibrinogène et le recours à la transfusion sanguine.

Mots Clés : fibrinogène, chirurgie cardiaque, CEC, transfusion, pratiques professionnelles

Adresse de l'auteur : 51 rue Paul Bellamy, 44000 Nantes

SERMENT DE GALIEN

~~~~~

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

**D'**honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.