

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1590

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Pierre ROBERT

le 08 octobre 2015

IMPACT DE LA PRISE D'ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES SUR LA
MORTALITE ET LA SURVENUE DE DEFAILLANCES D'ORGANES CHEZ LES
PATIENTS DE REANIMATION POLYVALENTE

Directeur de thèse : Dr Fanny BOUNES

JURY

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE
Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS
Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE
Monsieur le Docteur Jean-Marie CONIL
Madame le Docteur Fanny BOUNES

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant



UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1590

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Pierre ROBERT

le 08 octobre 2015

IMPACT DE LA PRISE D'ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES SUR LA
MORTALITE ET LA SURVENUE DE DEFAILLANCES D'ORGANES CHEZ LES
PATIENTS DE REANIMATION POLYVALENTE

Directeur de thèse : Dr Fanny BOUNES

JURY

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE
Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS
Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE
Monsieur le Docteur Jean-Marie CONIL
Madame le Docteur Fanny BOUNES

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant



TABEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B.	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophtalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RECHER Ch.	Hématologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

P.U.

M. OUSTRIC S. Médecine Générale

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophtalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

Dr BISMUTH M
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

Remerciements au jury

A Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de mon estime pour votre travail à la tête du pôle d'anesthésie réanimation de Toulouse.

A Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS,

Merci d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury, j'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement et de votre raisonnement. Soyez assuré de ma plus grande considération.

A Monsieur le professeur Vincent MINVILLE,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Recevez toute ma gratitude pour votre implication dans la formation des internes d'anesthésie-réanimation.

A Monsieur le Docteur Jean-Marie CONIL,

Votre présence m'honore. Je souhaite vous adresser mes remerciements et ma reconnaissance pour avoir pris le temps de faire aboutir ce travail, et d'apporter votre expertise.

A Madame le docteur Fanny BOUNES,

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail. Ta motivation et ta disponibilité m'ont été d'une aide précieuse pour le mener à bien.

A mes frères, pour nos années ensemble et votre regard sur les choses

A mes amis, c'est grâce à vous s'il n'y a pas que le travail qui compte

A Bénédicte, j'espère me réjouir encore longtemps de ta présence à mes côtés

A mes parents, sans qui je n'exercerais probablement pas la médecine,
je vous dédie ce travail et ce qu'il représente.

Table des matières

I - Introduction	11
II – Matériel et méthode	14
1. Données recueillies.....	14
2. Critères de jugement	15
3. Méthodologie statistique	15
III - Résultats	17
IV - Discussion	23
V - Conclusion	26
VI – Références bibliographiques	27
VII – Annexes	31

Liste des abréviations

AAP : Antiagrégant plaquettaire

ACR : Arrêt cardio-respiratoire

ADP : Adénosine Di-Phosphate

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT : Alanine Amino-Transférase

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

COX : Cyclo-Oxygenase

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EER : Épuration Extra-Rénale

IC95 : Intervalle de Confiance à 95%

ICCA : IntelliSpace Critical Care and Anesthesia

IGS II : Indice de Gravité Simplifié

IMC : Indice de Masse Corporelle

OR : Odds Ratio

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SRI : Serveur de Résultat Intranet

I - Introduction

Les médicaments antiagrégants plaquettaires (AAP) représentent une classe thérapeutique de choix chez les patients atteints de pathologies cardio-vasculaires et sont principalement prescrits en prévention secondaire des événements athéro-thrombotiques.

Les deux principales molécules prescrites dans ce cadre sont l'aspirine ou acide acétylsalicylique et le clopidogrel.

L'action antithrombotique de l'aspirine est liée à l'inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase (COX) plaquettaire, empêchant ainsi la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine H₂ qui aboutit entre autre à la synthèse de thromboxane A₂, puissant agoniste plaquettaire. Les plaquettes étant anucléées, la synthèse de nouvelle COX est impossible, d'où la persistance de l'effet antithrombotique tout au long de la vie de la plaquette soit 8 à 10 jours [1]. Le clopidogrel agit au niveau du récepteur P2Y₁₂ [1,2]. Après métabolisation par le cytochrome P450, le clopidogrel modifie de façon irréversible le récepteur empêchant ainsi l'action de l'Adénosine Di-Phosphate (ADP).

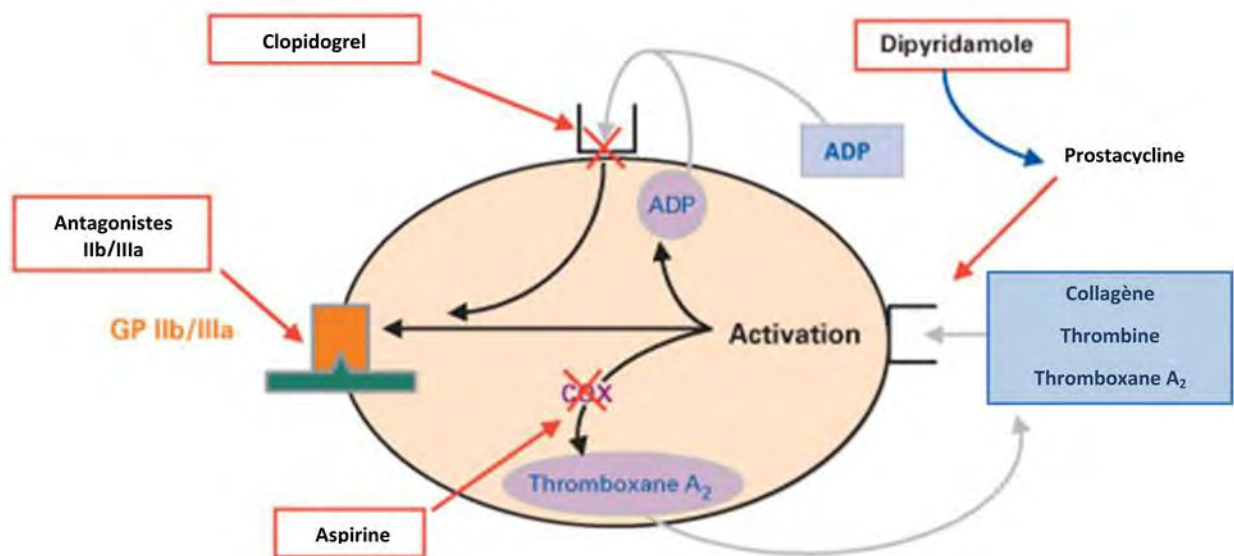


Figure 1 : Sites d'action des antiagrégants plaquettaires

Le rôle des plaquettes ne s'arrête pas à la formation du thrombus, elles interagissent de façon complexe avec le système immunitaire via les monocytes et les polynucléaires, permettant ainsi une modulation de la cascade inflammatoire [3,4].

Il a été montré, dans le sepsis, que l'élévation de nombreuses cytokines pro-inflammatoires entraîne une dérégulation des systèmes hémostatiques [5,6] et inflammatoires pouvant conduire à des thromboses de la microcirculation à l'origine de défaut d'oxygénation tissulaire et des défaillances d'organe [6,7]. Ces mécanismes pourraient expliquer la fréquence des thrombopénies chez les patients de réanimation celles-ci étant par ailleurs associées à une mortalité plus élevée [8,9,10,11].

Partant de ces mécanismes physiopathologiques, de nombreux auteurs ont montré, principalement par des études rétrospectives, l'effet que pourrait avoir en pratique clinique la prise d'AAP sur les conséquences du choc septique.

Winning J *et al.* [12] retrouvaient, après analyse par régression logistique chez 615 patients de réanimation polyvalente, une réduction de la mortalité chez les patients traités par AAP. L'âge et le score APACHE II étaient plus élevés dans le groupe avec AAP. La cinétique de la numération plaquettaire était modifiée avec une chute à la 72^{ème} heure puis une réascension, vers le 9^{ème} jour, moins importante chez les patients sous AAP.

Eisen DP *et al.* [13] montraient une association entre la prise d'aspirine et la survie au cours du séjour hospitalier chez les patients septiques, ces résultats étaient d'autant plus marqués après analyse par un score de propension. Sossdorf M *et al.* [14] présentaient des résultats similaires avec cependant la disparition du bénéfice lors de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les auteurs proposaient comme explication une majoration du risque hémorragique et/ou l'effet anti-inflammatoire propre. Certains auteurs avanceraient plutôt des interactions médicamenteuses entre les AINS (particulièrement ceux non-sélectifs des COX2) et l'Aspirine [15,16].

Ces effets des AAP chez les patients de réanimation et notamment présentant un état septique pourraient être liés, pour certains auteurs, à un bénéfice sur le plan respiratoire. Valerio-Rojas JC *et al.* [17] ne retrouvaient pas de lien entre la prise d'AAP et la mortalité, mais mettaient en évidence une diminution de l'incidence des syndromes de détresse

respiratoire aiguë (SDRA) dans le groupe sous AAP, associée à une diminution de nécessité de ventilation mécanique.

Dans une étude parue en 2011, Erlich J *et al.* [18] montraient que les patients sous AAP admis en réanimation présentaient moins de pneumopathies graves et de SDRA, sans pour autant prouver de bénéfice en termes de mortalité. Ces résultats étaient retrouvés sur d'autres cohortes de patients [19,20]. Dernièrement Boyle A *et al.* [21] retrouvaient une association entre la prise d'aspirine et une meilleure survie au cours du séjour en réanimation chez les patients atteints de SDRA.

La disparité des résultats, l'effet inconstant sur la mortalité, et la sélection particulière des patients dans ces études nous ont poussés à appréhender plus globalement l'effet des AAP chez nos patients de réanimation. Ainsi l'objectif principal de ce travail était de comparer la mortalité des patients tout venant de réanimation polyvalente en fonction de l'exposition préalable ou non à un traitement AAP avant l'admission dans le service.

II - Matériel et Méthode

L'étude a obtenu l'accord du Comité d'Ethique de la Recherche des Hôpitaux de Toulouse et a été enregistrée sous le numéro 52-1013.

Nous avons réalisé une étude de type « exposés - non exposés » et inclu rétrospectivement les patients admis sur les deux réanimations polyvalentes du CHU de Toulouse sur une période de 18 mois (juillet 2013 à janvier 2015).

1. Données recueillies

Les données ont été recueillies d'après les comptes rendus d'hospitalisation disponibles sur le logiciel ORBIS - Agfa Health Care, ainsi que sur le logiciel IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA) - Philips Health Care à partir de novembre 2013. Les données biologiques ont été extraites grâce au Serveur de Résultats Intranet (SRI) du CHU de Toulouse.

La prise d'AAP était déterminée grâce au traitement d'entrée ou la notion d'une dose administrée dans les 24 heures précédant l'entrée en réanimation. Le motif du traitement par AAP était déterminé grâce aux antécédents du patient ou du fait de l'histoire de la maladie. La distinction a été faite entre l'aspirine et le clopidogrel.

Les différents paramètres recueillis étaient : l'âge, le sexe, le poids et la taille du patient à l'entrée en réanimation, l'administration ou non d'un traitement anticoagulant en réanimation, la prise d'une statine avant l'entrée en réanimation. Pour chaque patient les scores de SOFA [22] (annexe 1) et l'Indice de Gravité Simplifié IGS 2 [23] (annexe 2), étaient calculés au cours des 24 premières heures. Les taux de plaquettes étaient recueillis de l'entrée jusqu'au 15^{ème} jour d'hospitalisation. Le diagnostic de SDRA était posé selon les critères de Berlin [24] dès l'entrée ou au cours du séjour en réanimation. Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a été recueilli à l'entrée, ainsi que la nécessité ou non d'une ventilation mécanique invasive et sa durée. La fonction rénale était déterminée par l'équation de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [25], on notait sa valeur à l'entrée, à J7, ainsi que la nécessité ou non d'une épuration extra-rénale (EER) et sa durée. La présence d'une cytolyse hépatique était définie à l'entrée, avec une distinction en termes

de gravité (ALAT < 2N ou < 10N). La nécessité ou non de catécholamines était notée tout au long du séjour en réanimation. Le recours ou non à la transfusion en concentrés globulaires et plaquettes était noté dans les jours précédents l'admission et au cours du séjour en réanimation. L'existence d'un saignement majeur était définie par la présence d'une instabilité hémodynamique patente et par la nécessité d'une transfusion immédiate. Le diagnostic de thrombose était posé par l'échographie doppler des vaisseaux ou la réalisation d'un scanner avec injection de produit de contraste. Enfin, les durées de séjour en réanimation et en milieu hospitalier ont été recueillies, ainsi que la mortalité à J28 et J120.

2. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la mortalité à J28.

Les critères secondaires étaient la mortalité à J120, la survenue de défaillances d'organes (hypoxémie via le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, apparition d'un SDRA, usage des catécholamines, cytolysé hépatique, DFG), le recours à la ventilation mécanique invasive ou à l'épuration extra-rénale, la durée de support ventilatoire ou rénal, le recours transfusionnel, la survenue de saignement ou de thrombose, et la durée de séjour en réanimation et en milieu hospitalier.

3. Méthodologie statistique

Dans une première étape de statistique descriptive nous avons analysé la distribution des valeurs par un test de Kolmogorov Smirnov associé à l'étude des coefficients d'asymétrie (Skewness) et d'aplatissement (Kurtosis), les résultats sont exprimés en médiane et intervalle de confiance à 95% [IC95] pour les variables quantitatives et en nombre et pourcentage (%) pour les variables qualitatives.

La population étudiée a été séparée en 2 groupes : exposés et non exposés aux AAP avant l'admission en réanimation.

Les caractéristiques des patients ont été comparées pour ces 2 groupes en utilisant :

- pour les variables continues, des tests non paramétriques (Mann-Whitney) en raison de la non homogénéité de l'effectif des groupes et de la distribution non Gaussienne de la majorité des variables

- pour les variables qualitatives un test exact de Fisher.

Durant cette première étape d'analyse univariée, une courbe de Kaplan-Meier a été construite pour estimer la mortalité à J28 et à J120 en fonction de l'exposition ou non aux AAP.

A la suite de cette étape d'analyse univariée, une analyse multivariée a évalué l'influence de l'association entre l'exposition aux AAP et les covariables ($p < 0,2$) différenciant au plan statistique les exposés des non exposés sur la mortalité à J 28 par la mesure des *risks-ratio*. S'agissant d'une variable censurée, nous avons utilisé un modèle de survie, le Modèle de COX.

III – Résultats

Les données ont été recueillies chez 502 patients. Cent quatre-vingt-quatorze (38,6%) patients recevaient un traitement AAP à l'entrée en réanimation (patients exposés). L'indication du traitement par AAP était principalement l'existence d'une coronaropathie (66,7% des cas), une artériopathie (40,8%), et un antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral (15,8 %). Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients à l'entrée sont détaillées dans le tableau 1.

Les patients sous AAP étaient plus âgés de 9 ans en moyenne, et plus fréquemment en surpoids. L'IGS II et le score de SOFA médians étaient respectivement de 51 [49-53] et 7 [7-8]. Soixante-huit pourcent des patients étaient des hommes. Il n'y avait pas de différence en terme de sévérité évaluée par l'IGS II ni en terme de score de défaillance d'organe évaluée par le SOFA. Les patients traités par AAP avaient davantage de facteurs de risque cardiovasculaires (Hypertension artérielle, Diabète, et Dyslipidémie), et plus d'antécédents cardiovasculaires (coronaropathies, artériopathies, et accident vasculaires cérébraux). On remarque que les patients sous AAP présentaient plus fréquemment une insuffisance rénale chronique préalablement à leur admission en réanimation. Le débit de filtration glomérulaire à l'entrée confirme les antécédents relevés avec un DFG médian à $48 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ [43 - 56] versus $72 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ [64 - 78] chez les non exposés ($p < 0,0001$). Malgré la fonction rénale altérée, les patients sous AAP ne bénéficiaient pas davantage d'EER (22,2% vs 18,8%, $p = \text{NS}$).

L'analyse du reste des valeurs biologiques d'entrée ne retrouvait pas de différence en termes de numération plaquettaire, de rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et de cytolysé hépatique. La cinétique de la numération plaquettaire aux différents jours d'évolution n'était pas différente entre les deux groupes.

Parmi les 194 patients sous AAP, 131 (67,5%) étaient traités par aspirine seule, 46 (23,7%) bénéficiaient d'une bithérapie par aspirine et clopidogrel, et seulement 17 (8,8%) étaient traités par clopidogrel seul. Il n'a pas été relevé de patients traité par une autre thiéno-pyridine ou par antagoniste des récepteurs GP IIb/IIIa. Un traitement par AAP était plus fréquemment associé à la prise d'une statine (55,7% vs 11,4%, $p < 0,0001$).

Tableau 1 : caractéristiques cliniques et biologiques des patients à l'entrée en réanimation.

	Population globale n=502	Patients exposés n = 194	Patients non exposés n=308	P
Age (années)	62 [60 - 65]	67 [65,8 - 69]	58 [55 - 60]	< 0,0001*
Sexe	343 H / 159 F	142 H / 52 F	201 H / 107 F	0,07599
IMC (kg.m ⁻²)	26,3 [25,7 - 26,9]	27,2 [26,3 - 28,3]	25,7 [24,8 - 26,5]	0,0310*
Scores de gravité				
IGS II	51 [49 - 53,4]	54 [49 - 59]	50 [46 - 53]	0,1208
SOFA J0	7 [7 - 8]	8 [7 - 8]	7 [6 - 7]	0,1234
Antécédents				
Tabagisme	43,3	42,7	43,6	1,0000
HTA	40,9	62,7	29,3	< 0,0001*
Dyslipidémie	28,4	52,0	15,7	< 0,0001*
Diabète	20,0	29,3	15,0	0,0192*
Coronaropathie	17,7	45,3	2,9	< 0,0001*
Insuffisance Cardiaque	9,8	16,0	6,4	0,0307*
AOMI	10,2	28,0	0,7	< 0,0001*
Fibrillation auriculaire	17,2	20,0	15,7	0,4519
Accident Vasculaire Cérébral	9,8	18,7	5,0	0,0028*
Insuffisance rénale	10,2	18,7	5,7	0,0042*
Ethylisme	20,9	10,7	26,4	0,0079*
Insuffisance hépatique	5,6	1,3	7,9	0,0607
BPCO ou Insuffisance Respiratoire	23,3	25,3	22,1	0,6144
Données biologiques				
DFG (CKD EPI) ml/min	62 [57 - 67]	48 [43 - 56]	72 [64 - 78]	< 0,0001*
Plaquettes G/L	196 [189 - 209]	194 [180 - 210]	198 [188 - 215]	0,6035
Rapport PaO ₂ /FiO ₂	200 [180 - 230]	182 [146 - 221]	217 [188 - 251]	0,0629
ALAT > 2N	36,9%	39,9%	35,1%	0,31826
ALAT > 10N	12,7%	13,3%	12,4%	0,77432
Motif d'admission				
Sepsis sévère/Choc septique	116 (23%)	40 (20,6%)	76 (24,7%)	0,32832
ACR	49 (9,8%)	24 (12,4%)	25 (8,1%)	0,12478
Polytraumatisme	47 (9,4%)	12 (6,2%)	35 (11,4%)	0,05924
Hémorragie grave	33 (6,6%)	6 (3,1%)	27(8,8%)	0,0151*
Autres	257 (51,2%)	115 (59,3%)	146 (47,4%)	0,01029*

Les données sont présentées en médianes pour les variables continues [IC95], en nombre de sujets pour les variables qualitatives, et en pourcentage pour les antécédents. ACR, arrêt cardio-respiratoire ; ALAT, alanine amino-transférase ; AOMI, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; BPCO, broncho-pneumopathie chronique obstructive ; DFG, débit de filtration glomérulaire ; HTA, hypertension artérielle ; IMC, indice de masse corporelle. *p significatif.

Le motif d'admission le plus fréquent était le sepsis sévère ou choc septique (n=116, 23%). Il n'y avait pas de différence entre les groupes quant au nombre d'admissions pour arrêt cardio-respiratoire, choc septique ou polytraumatisme. En revanche, il y avait davantage de patients admis pour une hémorragie grave dans le groupe non exposé aux AAP par rapport aux exposés (8,8% vs 3,1% ; p=0,0151).

Les données relatives au séjour en réanimation sont résumées dans le tableau 2. On constate que la durée médiane de séjour en réanimation était de 9 jours, et la durée de séjour hospitalier de 22 jours, sans différence entre les groupes. Il n'y avait pas de différence significative sur l'incidence des SDRA, la nécessité d'un support ventilatoire ou d'EER.

Tableau 2 : caractéristiques cliniques et biologiques des patients durant le séjour en réanimation

	Population globale n=502	Patients exposés n = 194	Patients non exposés n=308	P
Durée de séjour hospitalier	22 [20 – 24]	22 [17 - 26]	22,5 [19 – 25]	0,4775
Durée de séjour en réanimation	9 [8 – 10]	9 [7- 11]	9 [8- 11]	0,8314
Evolution en réanimation				
Critères de SDRA	19,5%	20,1%	19,2%	0,8176
Durée de VM (jours)	6 [5 – 7]	6 [5 – 7]	6 [5 – 8]	0,5656
DFG (CKD EPI ml.min⁻¹.1,73m⁻²) à J7	86,5 [80 – 91]	69 [61 – 77,4]	96 [91 - 101]	< 0,0001*
Nécessité d'EER	20,1%	22,2%	18,8%	0,36335
Durée d'EER (jours)	3 [3-4]	4 [3-6]	3 [2-4]	0,5240
Saignement mineur en réanimation	23,4%	22,8%	23,8%	0,8283
Saignement majeur en réanimation	9,2%	11,5%	7,7%	0,1527
Thrombose veineuse profonde	11,4%	8,5%	13,3%	0,1319
Anticoagulation en réanimation	34,5%	45,1%	27,8%	0,0001*
Mortalité				
J28	26,6%	29,5%	24,7%	0,25219
J120	36%	43,4%	33,2%	0,13491

Les données sont présentées en médianes pour les variables continues [IC 95], et en pourcentage pour les variables qualitatives. SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, EER : Épuration Extra-Rénale, VM : ventilation mécanique. *p significatif.

Bien que les patients sous AAP aient bénéficié plus souvent d'une anticoagulation en réanimation, ils ne présentaient pas plus de saignement majeur, ni mineur. Le recours transfusionnel en plaquettes ou en concentrés globulaires était semblable dans les deux groupes (tableau 3). On n'observait pas de différence d'incidence des thromboses veineuses profondes entre les deux groupes.

Tableau 3 : recours transfusionnel au cours du séjour en réanimation.

	Population globale n=502	Patients exposés n = 194	Patients non exposés n=308	P
Transfusion avant admission				
Concentrés plaquettaires	10,8%	12,9%	9,5%	0,2791
Concentrés érythrocytaires	24,6%	25,7%	23,9%	0,7383
Transfusion au cours du séjour				
Concentrés plaquettaires	11,9%	11,4%	12,2%	0,8813
Concentrés érythrocytaires	37,1%	36,9%	37,1%	0,9999

La mortalité à J28 n'était significativement pas différente entre les groupes (29,5% des patients sous AAP vs 24,7%, $p = 0,2522$), de même pour la mortalité à J120. L'estimation de la mortalité à J28 en fonction de l'exposition ou non aux AAP est exprimée sous forme d'une courbe de Kaplan-Meier (figure 2).

Les patients sous AAP avaient une mortalité à J28 augmentée lorsque le motif d'admission était l'arrêt cardio-respiratoire (45,8% vs 12,0% ; $p = 0,0121$), cette différence disparaissait à J120. La mortalité en fonction du motif d'entrée est détaillée dans le tableau 4.

Les patients traités par clopidogrel n'avaient pas d'augmentation de la mortalité à J28 (35,5%) comparativement aux patients non exposés au clopidogrel (25,3%), $p = 0,09293$. La durée de séjour médiane en réanimation et à l'hôpital n'était par ailleurs pas augmentée chez les patients traités par clopidogrel (respectivement 10 jours [5 – 12] et 16 jours [13 – 24]). Enfin ils ne présentaient pas davantage de saignements majeurs au cours du séjour en réanimation (29,0% vs 22,6% ; $p = 0,2651$).

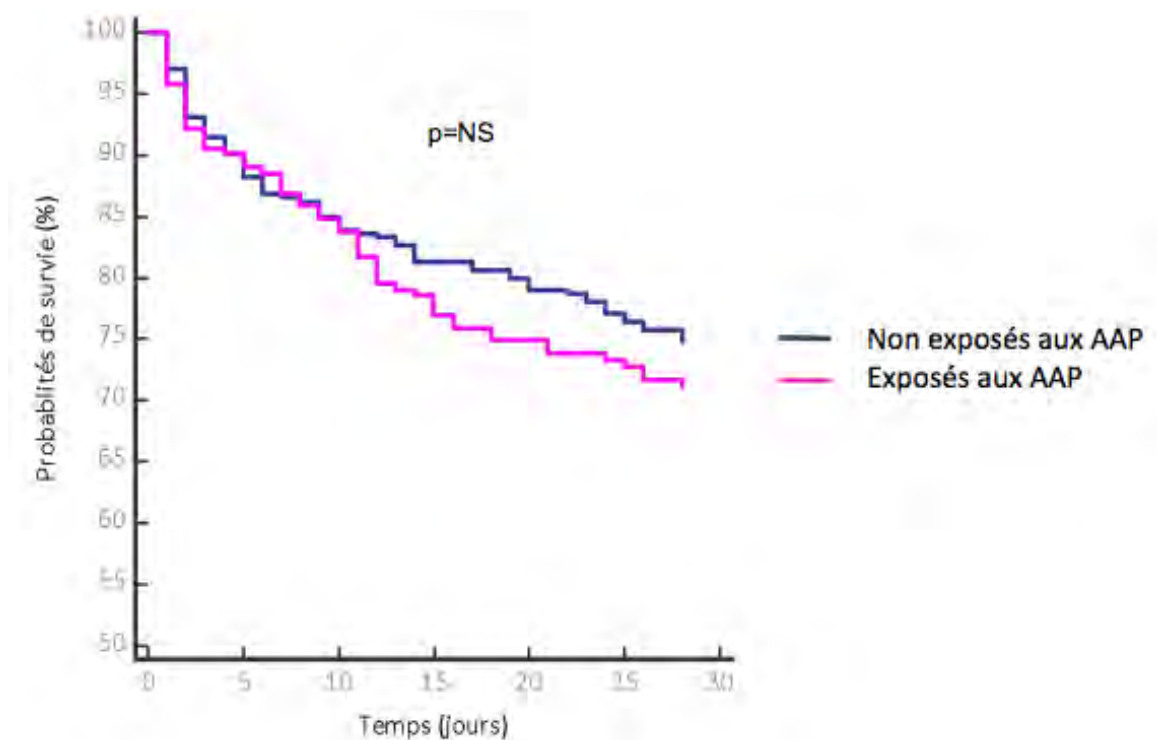


Figure 2 : courbe de survie Kaplan-Meier, probabilités de survie en réanimation en fonction du temps selon l'exposition aux antiagrégants plaquettaires. $p = 0,3856$

Tableau 4 : Analyse de la mortalité en fonction de l'exposition aux AAP dans les groupes de patients individualisés selon la pathologie d'admission

Motif d'admission	Population globale	Exposés	Non Exposés	P
ACR	n = 49	49,0%	51%	
Mortalité à J28	28,6%	45,8%	12,0%	0,0121*
Mortalité à J120	37,5%	52,2%	24,0%	0,07286
Traumatisme grave	n = 47	25%	75%	
Mortalité à J28	19,1%	16,7%	20,0%	0,9999
Mortalité à J120	29,5%	27,3%	30,3%	0,9999
Sepsis sévère	n = 116	34,8%	65,2%	
Mortalité à J28	27%	22,5%	29,3%	0,5116
Mortalité à J120	34,5%	28,9%	37,5%	0,4062
Hémorragie grave	n = 33	18,2%	81,8%	
Mortalité à J28	30,3%	50%	25,9%	0,3364
Mortalité à J120	39,4%	33,3%	40,7%	0,9999
Autres pathologies	n = 257	44,3%	55,7%	
Mortalité à J28	26,8%	27,7%	26,2%	0,8872
Mortalité à J120	37%	36,3%	37,5%	0,8911

AAP, antiagrégants plaquettaires ; ACR, arrêt cardio-respiratoire. * p significatif.

En analyse multivariée à l'aide d'un modèle de survie de COX la seule variable conditionnant la mortalité est le débit de filtration glomérulaire à l'entrée (tableau 5).

Tableau 5 : analyse multivariée (modèle de Cox) analysant l'influence de l'exposition aux AAP et les différentes covariables différenciant les exposés des non exposés sur la mortalité à J 28

Covariables significatives	Risk-ratio	IC 95%	p
DFG (CKD-EPI)	0,9913	0,98 - 0,99	0,0067*
Rapport PaO ₂ /FiO ₂ à J0	0,9986	0,997 - 1,0002	0,0809
Variables non incluables dans le modèle			
Exposition aux AAP			
Anticoagulation en réanimation			
Statines			
Hémorragie grave			
Motif d'entrée : autres pathologies			
Prise de clopidogrel			

AAP, antiagrégants plaquettaires ; DFG, débit de filtration glomérulaire ; PaO₂ pression artérielle en oxygène ; FiO₂ fraction inspirée en oxygène. * p significatif

IV - Discussion

De par l'interaction des plaquettes avec le système immunitaire et leur rôle fondamental dans la coagulation, les antiagrégants plaquettaires pourraient permettre une meilleure régulation de ces systèmes dans des situations pathologiques comme le sepsis ou le SDRA.

Notre étude sur 502 patients tout venant de réanimation polyvalente ne retrouve pas de différence de mortalité à J28 et J120 entre les patients traités ou non par AAP avant leur entrée en réanimation.

Ces données diffèrent des précédents résultats de la littérature. Ainsi Winning [12] et Eisen [13] avaient montré un bénéfice en termes de survie chez les patients sous AAP. De même Otto [26] montrait une réduction de la mortalité en réanimation et à l'hôpital chez les patients septiques principalement en chirurgie cardio-vasculaire et thoracique.

Les patients exposés aux AAP présentaient à l'admission des scores de gravités (IGS 2 et SOFA) comparables à ceux des patients sans AAP. L'âge médian des patients exposés était plus élevé de 9 ans, ces patients comptaient, par ailleurs, plus de facteurs de risque cardio-vasculaires et de maladies vasculaires, ou rénales jusqu'au stade d'insuffisance d'organe. Nous n'avons pas de score permettant d'évaluer la gravité des patients en fonction du terrain et des antécédents (par ex. : APACHE II). Si notre population de patient était comparable à celles décrites dans la littérature en termes d'âge et de comorbidités, le score IGS2 était plus élevé que ceux rapportés [17].

Le marqueur de gravité principal chez les patients étudiés était l'altération de la fonction rénale. L'association entre maladies cardio-vasculaires et insuffisance rénale a déjà été décrite [27], et le fait que notre étude mette en évidence une meilleure survie lorsque le DFG augmente est soutenu par plusieurs travaux. Il est montré que l'insuffisance rénale aiguë en réanimation reste un facteur indépendant de mortalité, avec un taux de mortalité atteignant parfois plus de 50% [28,29]. L'altération de la fonction rénale chez les patients traités par AAP reste un facteur de confusion important.

Nos patients sous AAP n'avaient pas de bénéfice de durée de séjour en réanimation et à l'hôpital. La durée de séjour en réanimation était plus prolongée probablement du fait d'une gravité plus importante, les patients admis étant souvent pluri-défaillants.

On ne retrouvait pas de différence sur le plan respiratoire avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ comparable et une durée de ventilation mécanique similaire dans chaque groupe. A l'inverse, Chen *et al.* [20] retrouvaient une diminution des SDRA chez les patients sous AAP (OR = 0.659 [0.46–0.94]), quelle que soit la posologie d'aspirine. D'autres travaux présentent des résultats similaires [17-19]. Boyle *et al.* [21] objectivaient même une diminution de la mortalité en réanimation chez les patients atteints de SDRA et traités par AAP (OR 0.38 [0.15 to 0.96]), cette diminution de mortalité n'était cependant pas significative à la sortie d'hospitalisation.

Notre étude n'a pas mesuré l'effet de la prise de statines. Il s'agit pourtant d'un traitement fréquemment associé aux AAP. Plusieurs travaux ont montré un bénéfice des statines sur la mortalité liée au sepsis et choc septique ainsi qu'avec les pneumopathies infectieuses [30,31]. O'neal *et al.* [32] retrouvaient une association comparable entre la prise de statines et d'aspirine, 50,3% des patients sous aspirine prenaient aussi une statine. Les patients sous AAP et statine avaient une mortalité significativement plus basse que les patients sous statine seule, ou sans aucun des deux traitements, suggérant une possible synergie de ces traitements. Mais ces résultats ne sont pas retrouvés par Otto [26]. La diversité des molécules disponibles et les doses administrées pourraient expliquer la disparité des résultats.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur l'évolution de la numération plaquettaire des patients sous AAP comparativement aux patients non traités. Cette observation diffère de Winning [12] qui objectivait une chute des plaquettes moins importante au 3^{ème} jour chez les patients sous AAP ainsi qu'une réascension moins marquée à partir du 9^{ème} jour. Des constatations similaires avaient été faites chez l'animal, les souris traitées par clopidogrel avant induction d'un sepsis ne présentaient pas de thrombopénie [33]. Les auteurs expliquaient cette différence entre les numérations par une moindre consommation plaquettaire initiale associée à une thrombopoïèse mieux régulée dans les jours suivant. Ce phénomène nécessiterait d'autres investigations.

Bien que nos patients sous AAP aient bénéficié plus souvent d'une anticoagulation curative au cours de leur séjour en réanimation, il n'y avait pas plus d'évènement hémorragique comparativement aux patients non traités par AAP. De plus le recours à la transfusion était similaire même si les données recueillies ne permettaient pas d'évaluer au plan quantitatif les produits transfusés. Le travail de Valerio-rojas *et al.* [17] retrouvait des résultats comparables. Lauzier *et al.* [34], ont étudié le risque de saignement en réanimation. Les taux étaient de 5,6% de saignement majeur et 7,6% de saignement mineur. La prise d'AAP ressortait comme un facteur de risque de saignement majeur en réanimation (HR 1,38 [1,02–1,88]) avec comme conséquences une durée d'hospitalisation et une mortalité augmentée. Le risque de saignement pourrait être un facteur de mauvais pronostic notamment chez les patients traumatisés. Cependant plusieurs études en chirurgie orthopédique n'objectivaient pas de majoration des besoins transfusionnels chez les patients traités par AAP [35,36]. Christy *et al.* [37] montraient que les patients, victimes de fractures du bassin, traités par AAP, étaient plus susceptibles d'être transfusés à la phase précoce même si le taux d'hémoglobine à l'admission et sa baisse étaient comparables à ceux des patients sans AAP.

Par ailleurs, Harr *et al.* [38] n'objectivaient pas de différence de volume transfusé en globules rouges chez les patients sous AAP traumatisés comparativement aux patients sans AAP. La prise d'AAP ressortait même comme un facteur protecteur vis-à-vis de la survenue de défaillances respiratoire et multiviscérale, sans effet significatif sur la mortalité.

Notre travail présente plusieurs faiblesses. Il s'agit d'un recueil rétrospectif chez des patients de réanimation, inclus quel que soit leur motif d'admission. Ceci nous a permis d'observer l'effet de la prise d'AAP dans différents sous-groupes avec cependant un manque de puissance pour certaines mesures étant donné l'effectif insuffisant. Certains paramètres auraient nécessité des investigations plus précises comme la quantité de produits sanguins transfusée. La présence et la durée d'une défaillance hémodynamique n'ont pas été étudiées, de même que les complications infectieuses en réanimation.

Le nombre de patients inclus ne permettait pas d'étudier plus précisément les différences entre les divers AAP et leur éventuelle synergie avec les statines.

V – Conclusion

La mortalité en réanimation reste élevée, proche de 30% à un mois, et certains auteurs s'interrogent quant au bénéfice de la prise d'AAP sur la survie dans certaines pathologies (sepsis, SDRA) où les plaquettes semblent jouer un rôle à la frontière entre hémostase et immunité.

Notre étude sur 502 patients admis en réanimation polyvalente ne retrouve pas de différence de mortalité à 28 jours ou à 120 jours chez les patients exposés aux AAP par rapport aux non exposés. La survenue d'une défaillance respiratoire, rénale ou hépatique ne semble pas influencée par un traitement préalable par AAP. Les durées de ventilation mécanique, d'épuration extra-rénale et de séjour en réanimation et à l'hôpital ne sont pas non plus différentes. Cette absence d'effet pourrait être en lien avec des critères de gravité plus importants à l'admission chez les patients exposés.

Si des bénéfices potentiels des AAP ont pu être établis chez l'animal et chez l'homme, ils restent à être évalués de façon prospective sur de larges échantillons de patients avant d'envisager la plaquette sanguine comme cible thérapeutique.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan

J.P. VINEL

Bon jour impression
le 11/09/15

O. FOURCADE

Professeur Olivier FOURCADE
Coordination Anesthésie-Réanimation
Hôpital Purpan
Place du Docteur Baylac
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

VI - Références Bibliographiques

1. De Meyer, S. F., Vanhoorelbeke, K., Broos, K., Salles, I. I., & Deckmyn, H. (2008). Antiplatelet drugs. *British Journal of Haematology*, 142(4), 515–528.
2. Dorsam, R. T., & Kunapuli, S. P. (2004). Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *Journal of Clinical Investigation*, 113(3), 10–15.
3. Gear, A. R. L., & Camerini, D. (2003). Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense. *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)*, 10(3-4), 335–350.
4. Muhlestein, J. B. (2010). Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients. *Thrombosis and Haemostasis*, 103(1), 71–82.
5. Levi, M., & van der Poll, T. (2010). Inflammation and coagulation. *Critical Care Medicine*, 38(2 Suppl), S26–S34.
6. Tyml, K. (2011). Critical Role for Oxidative Stress, Platelets, and Coagulation in Capillary Blood Flow Impairment in Sepsis. *Microcirculation*, 18(2), 152–162.
7. Russwurm, S., Vickers, J., Meier-Hellmann, A., Spangenberg, P., Bredle, D., Reinhart, K., & Lösche, W. (2002). Platelet and leukocyte activation correlate with the severity of septic organ dysfunction. *Shock (Augusta, Ga.)*, 17(4), 263–268.
8. Baughman, R. P., Lower, E. E., Flessa, H. C., & Tollerud, D. J. (1993). Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest*, 104(4), 1243–1247.
9. Vanderschueren, S., De Weerd, a, Malbrain, M., Vankersschaever, D., Frans, E., Wilmer, a, & Bobbaers, H. (2000). Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Critical Care Medicine*, 28(6), 1871–1876.
10. Nijsten, M. W., ten Duis, H. J., Zijlstra, J. G., Porte, R. J., Zwaveling, J. H., Paling, J. C., & The, T. H. (2000). Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Critical Care Medicine*, 28(12), 3843–3846.
11. Akca, S., Haji-Michael, P., de Mendonça, A., Suter, P., Levi, M., & Vincent, J. L. (2002). Time course of platelet counts in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 30(4), 753–756.
12. Winning, J., Neumann, J., Kohl, M., Claus, R. a, Reinhart, K., Bauer, M., & Lösche, W. (2010). Antiplatelet drugs and outcome in mixed admissions to an intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 38(1), 32–37.

-
- 13.** Eisen, D. P., Reid, D., & McBryde, E. S. (2012). Acetyl salicylic acid usage and mortality in critically ill patients with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Critical Care Medicine*, 40(6), 1761–1767.
- 14.** Sossdorf, M., Otto, G. P., Boettel, J., Winning, J., & Lösche, W. (2013). Benefit of low-dose aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs in septic patients. *Critical Care (London, England)*, 17(1), 402.
- 15.** Li, X., Fries, S., Li, R., Lawson, J. a., Propert, K. J., Diamond, S. L., ... Grosser, T. (2014). Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(47), 16830–16835.
- 16.** Catella-Lawson, F., Reilly, M. P., Kapoor, S. C., Cucchiara, a J., DeMarco, S., Tournier, B., ... FitzGerald, G. a. (2001). Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *The New England Journal of Medicine*, 345(25), 1809–1817.
- 17.** Valerio-Rojas, J. C., Jaffer, I. J., Kor, D. J., Gajic, O., & Cartin-Ceba, R. (2013). Outcomes of Severe Sepsis and Septic Shock Patients on Chronic Antiplatelet Treatment: A Historical Cohort Study. *Critical Care Research and Practice*, 2013, 1–9.
- 18.** Erlich, J. M., Talmor, D. S., Cartin-Ceba, R., Gajic, O., & Kor, D. J. (2011). Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with a reduced incidence of acute lung injury: A population-based cohort study. *Chest*, 139(2), 289–295.
- 19.** Kor, D. J., Erlich, J., Gong, M. N., Malinchoc, M., Carter, R. E., Gajic, O., & Talmor, D. S. (2011). Association of prehospitalization aspirin therapy and acute lung injury: Results of a multicenter international observational study of at-risk patients*. *Critical Care Medicine*, 39(11), 2393–2400.
- 20.** Chen, W., Janz, D. R., Bastarache, J. a., May, A. K., O’Neal, H. R., Bernard, G. R., & Ware, L. B. (2015). Prehospital Aspirin Use Is Associated With Reduced Risk of Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Patients. *Critical Care Medicine*, 43(4), 801–807.
- 21.** Boyle, A. J., Di Gangi, S., Hamid, U. I., Mottram, L.-J., McNamee, L., White, G., ... McAuley, D. F. (2015). Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis. *Critical Care*, 19(1), 1–8.
- 22.** Vincent, J. L., de Mendonça, a, Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., ... Blecher, S. (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical Care Medicine*, 26(11), 1793–1800.
- 23.** Le Gall, J. R., Lemeshow, S., & Saulnier, F. (1993). A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 270(24), 2957–2963.

-
- 24.** The ARDS Definition Task Force. (2012). Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 307(23), 2526–33.
- 25.** Levey, A. S., Stevens, L. a, Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., Feldman, H. I., ... Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 150(9), 604–612.
- 26.** Otto, G. P., Sossdorf, M., Boettel, J., Kabisch, B., Breuel, H., Winning, J., & Lösche, W. (2012). Effects of low-dose acetylsalicylic acid and atherosclerotic vascular diseases on the outcome in patients with severe sepsis or septic shock. *Platelets*, 7104(September 2015), 1–6.
- 27.** Chawla, L. S., Eggers, P. W., Star, R. a, & Kimmel, P. L. (2014). Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *The New England Journal of Medicine*, 371(1), 58–66.
- 28.** Hoste, E. A. J., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., ... Kellum, J. A. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine*, 41(8), 1411–1423.
- 29.** Uchino, S., Kellum, J. A., Bellomo, R., Doig, G. S., Morimatsu, H., Morgera, S., ... Ronco, C. (2005). Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 294(7), 813–818.
- 30.** Janda, S., Young, A., FitzGerald, J. M., Etminan, M., & Swiston, J. (2010). The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*, 25(4), 656.e7–656.e22.
- 31.** Kouroumichakis, I., Papanas, N., Proikaki, S., Zarogoulidis, P., & Maltezos, E. (2011). Statins in prevention and treatment of severe sepsis and septic shock. *European Journal of Internal Medicine*, 22(2), 125–133.
- 32.** O’Neal, H. R., Koyama, T., Koehler, E. a S., Siew, E., Curtis, B. R., Fremont, R. D., ... Ware, L. B. (2011). Prehospital Statin and Aspirin Use and the Prevalence of Severe Sepsis and ALI/ARDS. *Critical Care Medicine*, 39(6), 1343–50.
- 33.** Seidel, M., Winning, J., Claus, R. a., Bauer, M., & Lösche, W. (2009). Beneficial effect of clopidogrel in a mouse model of polymicrobial sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(6), 1030–1031.
- 34.** Lauzier, F., Arnold, D. M., Rabbat, C., Heels-Ansdell, D., Zarychanski, R., Dodek, P., ... Cook, D. (2013). Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis. *Intensive Care Medicine*, 39(12), 2135–2143.
- 35.** Nydick, J. A., Farrell, E. D., Marcantonio, A. J., Hume, E. L., Marburger, R., & Ostrum, R. F. (2010). The use of clopidogrel (Plavix) in patients undergoing nonelective orthopaedic surgery. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 24(6), 383–386.

-
- 36.** Hossain, F. S., Rambani, R., Ribee, H., & Koch, L. (2013). Is discontinuation of clopidogrel necessary for intracapsular hip fracture surgery? Analysis of 102 hemiarthroplasties. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 14(3), 171–177.
- 37.** Christy, J. M., Stawicki, S. P., Jarvis, A. M., Evans, D. C., Gerlach, A. T., Lindsey, D. E., ... Cook, C. H. (2011). The impact of antiplatelet therapy on pelvic fracture outcomes. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*, 4(1), 64–69.
- 38.** Harr, J. N., Moore, E. E., Johnson, J., Chin, T. L., Wohlauser, M. V, Maier, R., ... Sauaia, A. (2012). Antiplatelet Therapy Is Associated With Decreased Transfusion-Associated Risk of Lung Dysfunction, Multiple Organ Failure, and Mortality in Trauma Patients. *Critical Care Medicine*, (c), 1–6.

Annexe 1 : Score SOFA (Score de Défaillance Organique)

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO₂ / FIO₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec Vent. Art.	≤ 100 avec Vent. Art.
Coagulation Plaquettes	> 150 10 ³ /mm ³	≤ 150 10 ³ /mm ³	≤ 100 10 ³ /mm ³	≤ 50 10 ³ /mm ³	≤ 20 10 ³ /mm ³
Hépatique Bilirubine	< 20 μmol/L	20 – 32 μmol/L	33 – 101 μmol/L	102 – 204 μmol/L	> 204 μmol/L
Cardiovasculaire Hypotension (dose en μg.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	absence	MAP < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou Dobutrex	Dopa > 5 Ou Epin ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epin > 0,1 Ou Norepi > 0,1
Syst. Nerveux Cent. GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 – 9	< 6
Rénal Créatinine Ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 - 170	171 - 299	300 – 440 ou < 500 ml/jour	> 440 ou < 200 ml/jour
Total =					

D'après : Vincent, J. L., de Mendonça, a, Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., ... Blecher, S. (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical Care Medicine*, 26(11), 1793–1800.

Annexe 2 : Score IGS 2

Variables \ Points :	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Age (années)												< 40						40 - 59				60 - 69	70 - 74	75 - 79		≥ 80
F.C (bpm)				< 40							40 - 69	70 - 119				120 - 159		≥ 160								
P.A.S (mmHg)		< 70						70 - 99				100 - 199	≥ 200													
Température (°C)												< 39			≥ 39											
PaO2 (mmHg) /FiO2				< 100	100 – 199		≥ 200																			
Diurèse (l.jour ⁻¹)				< 0,5					0,5 – 0,99			≥ 1														
Urée (mmol.l ⁻¹)												< 10,0					10,0 - 29,9				≥ 30,0					
Globules blancs (G.l ⁻¹)			< 1,0									1,0 - 19,9			≥ 20,0											
Kaliémie (mEq/l)										< 3,0		3,0 - 4,9			≥ 5,0											
Natrémie (mEq/l)								< 125				125 - 144	≥ 145													
HCO3- (mEq/l)							< 15			15 - 19		≥ 20														
Bilirubine (μmol/l)												<68,4				68,4 - 102,5				≥ 102,6						
Score de Glasgow (Pts)	< 6	6 - 8				9 - 10		11 - 13				14 - 15														
Maladies chroniques																				Cancer méta.	Mal. Hémat.				SIDA	
Type d'admission												Chir. prog.					Méd.		Chir. urg.							

D'après : Le Gall, J. R., Lemeshow, S., & Saulnier, F. (1993). A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 270(24), 2957–2963.

IGS 2 : Définitions des variables

Age : Age du patient en années selon le dernier anniversaire.

Fréquence cardiaque : Prendre la valeur la plus défavorable qu'il s'agisse de tachycardie ou de bradycardie. Si le rythme a varié de l'arrêt cardiaque (11 points) à la tachycardie (7 points), compter 11 points.

Pression artérielle systolique : Utiliser la même méthode que pour le rythme cardiaque. Si la pression a varié de 60 à 195 mmHg, compter 13 points.

Température centrale : Tenir compte de la température la plus élevée.

PaO₂/FiO₂ : Si le malade est ventilé ou sous CPAP, prendre la valeur la plus basse du rapport. Compter 0 point à l'item si le patient n'est ni ventilé ni sous CPAP.

Diurèse : Si le patient reste moins de 24 heures, faire le calcul pour 24 heures (Ex: un litre en 8 heures équivaut à 3 litres par 24 heures).

Urée sanguine : Prendre la valeur la plus élevée en mmol/l.

Globules blancs : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) selon l'échelle de score.

Kaliémie : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/l selon l'échelle de score.

Natrémie : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/l selon l'échelle de score.

Bicarbonatémie : Prendre la valeur la plus basse en mEq/l.

Bilirubine : Prendre la valeur la plus haute en µmol/l.

Score de Glasgow : Prendre la valeur la plus basse des 24 premières heures. Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation par interrogatoire du médecin ou analyse de l'observation.

Maladies chroniques :

- SIDA: malade HIV positif avec des complications cliniques telles qu'une pneumonie à Pneumocystis, un sarcome de Kaposi, un lymphome, une tuberculose, une infection à toxoplasme.
- Maladie hématologique maligne: lymphome, leucémie aiguë, myélome multiple.
- Cancer métastatique : dont les métastases ont été prouvées par chirurgie, scanner ou tout autre méthode.

Type d'admission :

- Malade chirurgical: malade opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation
- Malade chirurgical non programmé: malade ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 heures qui précèdent l'intervention
- Malade chirurgical programmé: malade dont l'intervention était prévue au moins 24 heures à l'avance.
- Malade médical: malade non opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation. Les malades de traumatologie non opérés sont considérés comme médicaux.

Remarques

Si le malade reste moins de 24 heures, noter les valeurs les plus défavorables de chaque élément, calculer la diurèse des 24 heures en fonction de la diurèse observée.

En cas d'arrêt cardiaque, compter un rythme cardiaque à 0 (11 points), une pression systolique nulle (13 points), un score de Glasgow inférieur à 6 (26 points).

Impact of antiplatelets agents on mortality and organ failures in intensive care.

ABSTRACT :

Introduction : Antiplatelet therapy might have some benefits in sepsis and acute respiratory distress syndrome. The aim of our study was to compare mortality between patients usually treated by antiplatelet therapy or not after their admission in Intensive care unit.

Methods : We included retrospectively all the patients admitted in ICU during 18 months.

Results : Five hundred and two patients were included, 38,6% were treated by antiplatelets, mostly for coronaropathy (66,7%). Univariate analysis found no difference between groups in 28 days mortality (exposed 29,5% vs non exposed 24,7%). There was no difference in needs of mechanical ventilation or renal replacement therapy. Time of ventilation or renal support was the same. There was no difference of length of stay in ICU or in hospital.

Conclusion : If benefits of antiplatelets therapy have been proved in animal studies and cohort of patients, they should be tested prospectively in randomized trials, in order to use antiplatelets as a valid therapy in such situation as ARDS or sepsis.

MOTS-CLÉS : antiplatelet, ICU, mortality.

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Fanny BOUNES

Impact de la prise d'antiagrégant plaquettaire sur la mortalité et la survenue de défaillances d'organes chez les patients de réanimation polyvalente.

RESUME :

Introduction : La prise d'antiagrégants plaquettaires (AAP) pourrait améliorer la survie dans le choc septique ou diminuer l'incidence des Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë. L'objectif de notre étude était de comparer la mortalité des patients exposés ou non aux AAP quel que soit leur motif d'admission en réanimation.

Méthodologie : Etude rétrospective de type exposés-non exposés aux AAP, incluant les patients tout-venant de réanimation sur une période de 18 mois.

Résultats : Cinq cent deux patients ont été analysés, 38,6% étaient exposés aux AAP, principalement pour coronaropathie (66,7%). L'analyse univariée ne retrouvait pas de différence de mortalité à J28 entre les 2 groupes (exposés 29,5% Vs non exposés 24,7%). Il n'y avait pas de différence en termes de recours à la ventilation mécanique ou à l'épuration extra-rénale. La durée de support ventilatoire ou rénal était identique. Il n'y avait pas de différence de durée de séjour en réanimation et à l'hôpital.

Conclusion : Les patients traités par AAP ne présentaient pas de bénéfice en termes de survie ou de défaillance d'organe. Les bénéfices potentiels des AAP restent à être évalués de façon prospective sur de larges échantillons de patients.

TITRE EN ANGLAIS : Impact of antiplatelets agents on mortality and organ failures in intensive care.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : antiagrégants plaquettaires, réanimation, mortalité.

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Fanny BOUNES