

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1511

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Paul BOUSQUET

le 06 avril 2018

**Validation d'un modèle prédictif du risque transfusionnel de culots
globulaires en post opératoire de chirurgie cardiaque**

Directeur de thèse : Dr François LABASTE

JURY

Monsieur le Professeur O. FOURCADE

Monsieur le Professeur V. MINVILLE

Monsieur le Professeur B. MARCHEIX

Monsieur le Docteur F. GUERRERO

Madame le Docteur P. SANCHEZ-VERLAAN

Monsieur le Docteur F. LABASTE

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Membre Invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHIZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. BOULTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique		
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	P.U. Médecine générale	
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. KAMAR Nassim	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GASQ David	Physiologie
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	M. VERGEZ François	Hématologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
 Dr CHICOULAA Bruno
 Dr IRI-DELAHAYE Motoko
 Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
 Dr ANE Serge
 Dr BIREBENT Jordan
 Dr LATROUS Leila

SEPTEMBRE 2017

Abréviations :

CEC : Circulation extracorporelle

ATIII : Antithrombine III

CG : Culot globulaire

AUC : Aire sous la courbe

AVK : Anti-Vitamine K

ACT : Activating Clotting Time

PSL : Produit sanguin labile

PFC : Plasma frais congelé

PPSB : Complexe prothrombinique

TP : Taux de prothrombine

TCA : Temps de céphaline activée

MDS : Médicaments dérivés du sang

MCF : Maximum clot firmness

Table des matières :

INTRODUCTION :	1
MATERIEL ET METHODES :	3
CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :	3
GESTION CLINIQUE :	3
RECUEIL DE DONNEES :	6
OBJECTIFS DE L'ETUDE :	7
CRITERE DE JUGEMENT :	7
ANALYSE STATISTIQUE :	8
RESULTATS :	9
DONNEES DEMOGRAPHIQUES :	9
VALIDATION DE LA PREDICTION DE LA CHUTE DU FIBRINOGENE PER-OPERATOIRE :	12
VALIDATION DU MODELE PREDICTIF DE TRANSFUSION DE CULOTS GLOBULAIRES	13
FACTEURS DE RISQUE DE TRANSFUSION :	15
MODELE FINAL DE PREDICTION DU RISQUE DE TRANSFUSION :	17
DISCUSSION :	18
CONCLUSION :	22
ANNEXES :	23
RÉFÉRENCES :	25

Introduction :

Le saignement est une complication fréquente de la chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC). Un saignement excessif est retrouvé comme étant un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité (1). Les stratégies transfusionnelles qui en découlent augmentent elles aussi la morbi-mortalité (durée de ventilation, insuffisance rénale aigue, infection) (2) (3). L'origine est souvent mixte, liée au traumatisme chirurgical mais également aux conséquences d'une altération de l'hémostase, directement liée à la CEC.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques expliquant l'altération de l'hémostase après CEC ont été mis en évidence (4) (5) (Annexe 1).

D'une part, l'utilisation d'un circuit de CEC nécessite une anticoagulation par de l'héparine, entraînant ainsi une activation de l'antithrombine III (AT III).

D'autre part ce même circuit est aussi responsable d'une activation de la cascade de la coagulation par activation du facteur XII, d'une activation des voies de l'inflammation et de la fibrinolyse. Une dysfonction plaquettaire est aussi décrite durant la CEC. Enfin il ne faut pas oublier le rôle néfaste de l'hypothermie sur l'hémostase, nécessaire dans certaines chirurgies cardiaques.

Plusieurs études ont suggéré le rôle clé du fibrinogène dans les troubles de la coagulation en post-CEC. La concentration plasmatique de fibrinogène préopératoire est associée à une augmentation du risque de saignement et de transfusion postopératoire (6) (7) (8). Chez certains patients, une supplémentation systématique de fibrinogène en post-CEC permet une réduction de la transfusion de culots globulaires (9) (10). De ce fait, l'administration préventive ou précoce est recommandée par les experts (11).

Ces stratégies restent cependant discutables. En effet, le traitement systématique serait responsable d'une administration inappropriée de fibrinogène dans un grand nombre de cas, jusqu'à 52% des patients (12). Pour optimiser ces stratégies de supplémentation, il conviendrait de mieux cibler les patients pouvant en bénéficier. Caractériser le risque transfusionnel de chaque patient en préopératoire

semble nécessaire. L'identification des patients les plus à risque de transfusion permettrait de personnaliser la thérapeutique.

Plusieurs scores prédictifs du risque transfusionnel ont été précédemment décrits (13) (14). Ils s'appuient essentiellement sur des critères cliniques et ne tiennent pas compte des éléments du bilan d'hémostase. De plus, ils sont établis en préopératoires, et ne s'adaptent pas aux potentiels événements peropératoires. De ce fait, leurs performances restent modérées, le score TRACK par exemple a une AUC à 0,71 (13). D'autres scores sont au contraire très complexes et prennent en compte trop de paramètres pouvant ainsi freiner leur utilisation (14).

Notre avons alors souhaité construire un nouveau modèle de prédiction du risque de transfusion de culots globulaires en postopératoire de chirurgie cardiaque. L'objectif était d'inclure des données reflétant le bilan d'hémostase pré-opératoire et les événements per-opératoires.

Une étude pilote a été réalisé dans le service de Chirurgie Cardiaque de l'hôpital Rangueil à Toulouse sur une cohorte de 79 patients opérés en chirurgie programmée sous CEC entre mai et novembre 2014. Le taux d'hémoglobine préopératoire et la chute per-opératoire du taux de fibrinogène ont été des facteurs de risque de transfusion de CG en post-opératoire. Les variables associées de façon significative à cette chute du fibrinogène ont été un taux élevé de fibrinogène pré-opératoire et un volume total de remplissage per-opératoire rapporté à la surface corporelle élevé. Un modèle de prédiction de cette chute du fibrinogène a ainsi pu être construit à partir de ces deux paramètres.

L'objectif de ce travail était alors la validation du modèle précédemment décrit dans deux nouvelles cohortes successives de patients.

Matériel et Méthodes :

Il s'agissait d'une étude prospective, observationnelle, monocentrique réalisée dans le service de chirurgie cardio-vasculaire de Toulouse (CHU Rangueil, Toulouse, France). Cette étude a reçu l'accord du comité d'éthique local (N° d'enregistrement : n° 72-0914). Étant donné le caractère observationnel de cette étude, le comité d'éthique n'a pas jugé nécessaire de recueillir de consentement.

Critères d'inclusion et d'exclusion :

Les critères d'inclusion ont été l'ensemble des patients opérés en chirurgie cardiaque non urgente sous CEC. Les critères d'exclusion ont compris les patients mineurs, sous protection juridique, les transplantations cardiaques et les chirurgies d'assistance ventriculaire de longue durée (type HeartMate II®).

Gestion clinique :

Gestion préopératoire des patients sous antiagrégants plaquettaires et anticoagulants :

Les patients traités par aspirine à dose antiagrégantes ont poursuivi leur traitement durant toute la prise en charge. Ceux traités par clopidogrel, ont arrêté leur traitement cinq jours avant l'intervention comme recommandé (11).

Pour les patients sous traitement anticoagulant, un arrêt du traitement a eu lieu cinq jours avant l'opération. Chez les patients avec un risque embolique élevé et qui étaient traités par Anti-Vitamine K (AVK), un relai par héparine (J-3 à J-1) a été programmé (15).

Prise en charge per-opératoire :

La chirurgie a été réalisée sous anesthésie générale. Une séquence d'induction par Sufentanil, Propofol puis Cis-Atracurium a été réalisée. Puis un entretien anesthésique par Sévoflurane a été poursuivi jusqu'au démarrage de la CEC avec un relai par Propofol pendant la CEC. Un monitoring de l'index bispectral ainsi que de la température centrale a été réalisé.

Gestion de la CEC :

Une pompe centrifuge (marque Stockert®, modèle S5, consommable Sinthesis Sorin®) a été utilisée pour la CEC. Le liquide d'amorçage (priming) a compris 500 ml de d'hydroxyl-ethyl-amidon (Voluven®), 600 ml de cristalloïde (Ringer Lactate®) et 100 ml de Bicarbonate de Sodium 4,2% pour un volume total de 1200 ml. 1g de d'acide tranexamique ainsi que 750 mg de Cefuroxime ont été rajoutés dans le priming (16). Le perfusionniste a été libre de procéder à des remplissages supplémentaires en cas de nécessité.

Une héparinisation par 300 UI/kg d'héparine non fractionnée a été réalisée avant le début de la CEC avec un contrôle d'efficacité par réalisation d'un ACT (activated clotting time) devant être supérieur à 450 s. En fin de CEC une antagonisation de l'héparine par protamine, calculée en fonction de la dose d'héparine initiale et des éventuels doses supplémentaires per-CEC a été administrée. De nouveau, un contrôle de l'ACT a été réalisé pour obtenir un ACT post antagonisation équivalent à l'ACT initial.

Un traitement par acide tranexamique a été effectué, tous les patients ont reçu un 1g à l'incision puis 1g dans la CEC. En cas de saignement per-opératoire, une nouvelle injection d'acide tranexamique a été laissée à la discrétion du clinicien. La dose administrée a été adaptée à la fonction rénale.

Un système d'épargne sanguine de type récupération de sang total et autotransfusion (Cell-Saver®) a été systématiquement utilisé.

En fin d'intervention, un drain rétrosternal et un drain péricardique ont été mis en place par le chirurgien de façon systématique. En cas de brèche pleurale per-procédure, un ou deux drains pleuraux ont été éventuellement mis en place de façon supplémentaire. Le recueil du saignement a été quantifié par mesure de volume de liquide de drainage.

Tous les patients ont bénéficié d'une surveillance post-opératoire d'au moins 48h en réanimation de chirurgie cardiaque.

Protocole transfusionnel :

En per opératoire la transfusion de CG a été réalisée en accord avec les recommandations actuelles (17). Lors de la CEC, une transfusion de CGR a été réalisée si le taux d'hématocrite était inférieur à 25%. En post opératoire, le seuil transfusionnel était fixé à 10g/dl d'hémoglobine pour les patients coronariens et 8 g/dl pour les autres.

Concernant les autres produits sanguins labiles (PSL), leurs administrations a été laissée à la discrétion du praticien. Notre équipe s'est cependant appuyée sur les arguments suivants pour guider leur administration :

- Transfusion de plasma frais congelé (PFC) si facteurs de risque de saignement post opératoire (CEC longue, chirurgie complexe, et/ou troubles de l'hémostase pré-opératoire).
- Transfusion de plaquettes si saignement probablement en rapport avec une dysfonction plaquettaire post-CEC (utilisation récente d'antiagrégants plaquettaires, CEC prolongée). Cette transfusion était indépendante du taux de plaquettes pré-opératoire.
- Administration de complexe prothrombinique (PPSB), si saignement chez un patient avec un taux de prothrombine (TP) < 70% en préopératoire ou chez un patient sous AVK au long court.
- Administration de fibrinogène, si saignement chez un patient ayant une concentration de fibrinogène < 2,5g/l en pré-opératoire et/ou si persistance du saignement malgré l'administration de PFC et de plaquettes.

Bilan d'hémostase :

Les bilans d'hémostase comprenaient le dosage de : TP, temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène plasmatique, taux de plaquettes et d'hémoglobine. Ces dosages ont été réalisés en préopératoire ainsi qu'en post opératoire à l'arrivée en réanimation.

Dans la première cohorte, un bilan d'hémostase a été réalisé en sortie de CEC après antagonisation par protamine et avant administration d'éventuels PSL ou autres médicaments dérivés du sang (MDS). Ce dosage n'a pas été réalisé pour les deux autres cohortes.

Recueil de données :

Les principales données pré-opératoires recueillies ont été : la surface corporelle, la fraction d'éjection ventriculaire de base, la présence d'une AC/FA, d'une coronaropathie et les différents traitements anticoagulants et antiagrégants.

La surface corporelle a été calculée selon la formule de Dubois :

$$SC \text{ (m}^2\text{)} = \text{poids (kg)}^{0,425} \times \text{taille (cm)}^{0,725} \times 71/1000$$

Les données per-opératoires recueillies ont été : la durée totale de chirurgie, les différents temps de CEC (temps de clamage, temps d'assistance), les volumes de priming, les volumes de remplissage administrés pendant la CEC, la transfusion des différents PSL et MDS.

Pendant la période post-opératoire, nous avons recueillis : le volume de sang dans les drains à l'entrée en réanimation, à la 24^{ème} et 48^{ème} heure post-opératoire ainsi que la quantité de PSL et MDS administrés pendant les 48 premières heures.

Objectifs de l'étude :

Cette étude avait pour objectif principal la validation d'un modèle de prédiction du risque de transfusion de CG au décours de la CEC. Pour cela, le modèle de prédiction était issu de la cohorte initiale, nommée cohorte de dérivation.

Deux cohortes supplémentaires de patients étaient construites et analysées afin de valider le modèle de transfusion de CG issu de la première cohorte. La deuxième cohorte, était nommée cohorte de validation et la troisième cohorte nommée cohorte de confirmation.

L'objectif secondaire a été de valider la prédiction de la chute du fibrinogène pendant la CEC dans la première cohorte (seule cohorte ayant mesurée la chute réelle du fibrinogène durant la CEC).

Critère de jugement :

Notre critère de jugement principal a été la transfusion d'au moins un culot globulaire après la fin de CEC et ce durant les premières 48h d'hospitalisation. Le modèle prédictif de transfusion de CG a été validé en recherchant les variables associées de façon indépendantes à ce risque transfusionnel.

Notre critère de jugement secondaire a été la valeur de la chute du fibrinogène prédite par le modèle durant la CEC dans la première cohorte comparée à la chute mesurée du fibrinogène.

Analyse statistique :

Les résultats descriptifs ont été analysés par le test du Chi² et le test exact de Fisher (si besoin) pour les variables discrètes, le test de Bartlett pour l'homogénéité des variances, et le test t de Student ou la one-way ANOVA si besoin pour la comparaison des moyennes.

Le risque transfusionnel a été étudié par régression logistique au sein de chaque cohorte, d'abord en analyse univariée, puis en analyse multivariée pas à pas descendante.

Compte tenu d'une distribution large des résultats de fibrinogène, nous avons étudié l'effet du pourcentage de décroissance plutôt que la différence. L'apport diagnostique des modèles a été étudié par l'aire sous la courbe ROC (AUC-ROC).

Les estimations des log-OR et des AUC-ROC ont été vérifiées par la méthode du Bootstrap.

Pour la comparaison entre cohortes, les aires sous la courbe ROC sont comparées d'après la méthode de DeLong adaptée aux courbes ROC non appariées et vérifiée par Bootstrap.

Toutes les analyses ont été faites avec le logiciel R (The R Foundation for Statistical Computing Platform©, version 3.4.3 – 30/11/2017)

Résultats :

Un total de 386 patients a été inclus dans notre étude et 379 ont été analysés.

Dans la cohorte de dérivation, 82 patients ont été inclus entre mai et novembre 2014. Cependant 3 patients ont été exclus pour cause de données manquantes. L'analyse a donc porté sur 79 patients au total.

Dans la cohorte de validation, 175 patients ont été inclus entre novembre 2014 et mai 2015. 4 patients ont été retirés pour cause de données manquantes, soit une analyse sur 171 patients.

Enfin dans la cohorte de confirmation, 129 patients ont été inclus entre septembre et novembre 2015. 4 patients ont été retirés pour les mêmes raisons, soit une analyse sur 125 patients.

Données démographiques :

Les caractéristiques des patients des différentes cohortes sont présentées dans le tableau 1.

La médiane de la valeur de l'hémoglobine pré-opératoire était de 13,2g/dl dans la première cohorte, 13,3g/dl dans la seconde et 13,4 g/dl dans la troisième cohorte.

Concernant la valeur du fibrinogène pré-opératoire, la médiane de celle-ci était de 3,5 g/l dans les deux premières cohortes et de 3,6 g/l dans la dernière cohorte.

Tableau 1 : Tableau des populations			
	Dérivation (n=79)	Validation (n=171)	Confirmation (n=125)
Caractéristiques des patients			
Age (années)	73 [36,4-85,1]	69 [44,75-84]	68 [32,7-84,2]
Sexe, homme (%)	64,5	77,2	67
Poids (kg)	73 [53,9-110,3]	75 [50,5-114,5]	78 [56,1-113,6]
Taille (m)	1,67 [1,46-1,82]	1,7 [1,51-1,84]	1,7 [1,53-1,85]
Surface Corporelle (m ²)	1,83 [1,51-2,17]	1,84 [1,51-2,29]	1,9 [1,53-2,23]
IMC (kg/m ²)	25,45 [20,20-40,49]	25,95 [18,46-37,03]	26,6 [20,1-40,2]
FEVG (%)	60 [29,9-80]	56 [30-75]	60 [24,4-75]
Antiagrégants (%)	59,4	66	66,6
Aspirine (%)	48,1	64,3	60,8
Clopidogrel (%)	26,5	16,3	4
Anticoagulants (%)	26,5	23,9	14,4
Créatinine préopératoire (μmol/l)	83 [51,8-268,85]	91 [60-198]	90 [57,1-265,1]
Hb (g/dl)	13,2 [9,3-15,8]	13,3 [9,73-16]	13,4 [9,3-16]
Fibrinogène (g/l)	3,5 [2,3-4,9]	3,5 [2,3-6,7]	3,6 [2,6--6,1]
Données per-opératoires			
Chirurgie simple (%)	73,5	59	54
Chirurgie complexe (%)	26,5	41	36
Priming Total (ml)	2550 [1945-3352]	2250 [1650-3450-]	1700 [1200-2690]
Priming Total/ Surface Corporelle	1385 [1040-2115]	1214 [843-2036]	840 [563-1585]
Durée de clampage (min)	50 [22,95-112,5]	49 [23-121]	56 [1,2-127,7]
Durée d'assistance	15 [5-45,15]	14 [5-60]	15 [5-84,3]
Durée totale de CEC (min)	70,5 [33-151,95]	76 [35-165,25]	82 [35,2-191,8]

Les variables continues sont exprimées en médiane ± IP 95%

IMC = Indice de masse corporelle, FEVG = Fraction d'éjection du ventricule gauche, Hb = Hémoglobine préopératoire

Le tableau 2 représente les données concernant le saignement et la transfusion dans les 3 cohortes. Au final, 51,8% des patients ont été transfusés dans la première cohorte, 42% dans la deuxième et 37,6% dans la dernière cohorte.

Tableau 2 : Transfusions et volumes de drainage			
	Dérivation (n=79)	Validation (n=171)	Confirmation (n=125)
Transfusions (%)			
Culots Globulaires	51,8	42	37,6
Plasma Frais Congelés	55,6	48,5	27,7
Unités Plaquettaires	46,8	39,2	34,4
Concentrés de Fibrinogène	40,5	40,3	43,2
PPSB	27,8	18,7	19,2
Volume de drainage (ml)			
J1	410 [179-1336]	430 [122-1137]	570 [190-1253]
J2	170 [49,5-462,5]	210 [20-457]	262,5 [20-220,25]
Total	580 [330-1878]	650 [180-1632]	870 [360-3017]

Les variables continues sont exprimées en médiane $\pm$ IP 95%

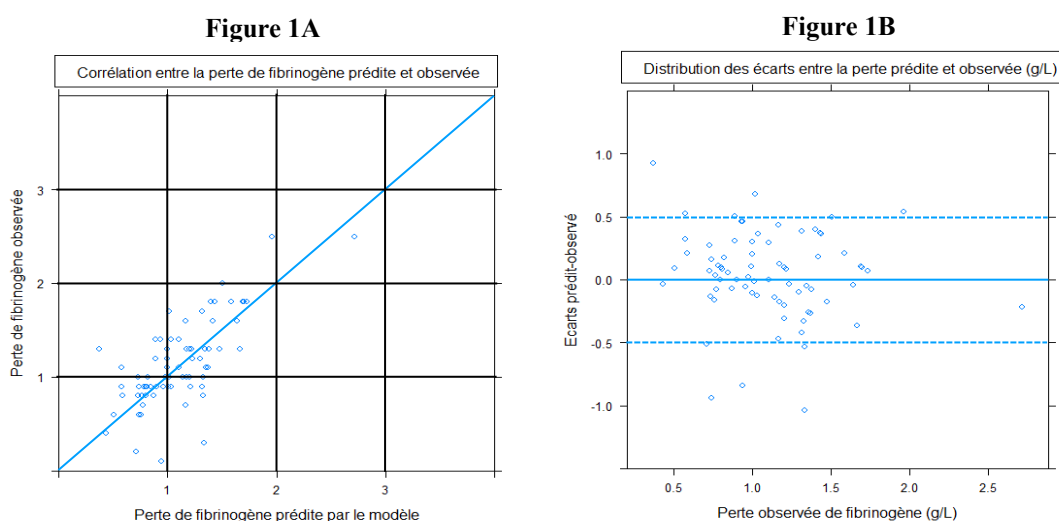
PPSB = complexe prothrombique humain, J1 = volume du saignement le premier jour, J2 = volume de saignement le second jour

Validation de la prédiction de la chute du fibrinogène per-opératoire :

Dans notre première cohorte, la chute réelle du fibrinogène per-opératoire était mesurée. Un modèle statistique permettant de prédire la chute du fibrinogène a été construit. Il dépendait de la valeur préopératoire du fibrinogène et du volume de remplissage per-opératoire rapporté à la surface corporelle. Nous avons cherché ici à valider notre modèle.

La chute estimée du fibrinogène est corrélée à la chute réelle du fibrinogène (coefficient de corrélation = 0,428 ; $p < 0,001$) (figure 1A).

La distribution des écarts entre la perte prédite et celle observée montre une très bonne corrélation du modèle (90% des valeurs ont un écart maximal de 0,5g/l, et 53% des valeurs ont un écart maximal de 0,2g/l).



Cette chute du fibrinogène prédite, peut donc être présentée sous forme d'un tableau à deux variables (Annexe 2). Celle-ci est d'autant plus importante que le taux de fibrinogène pré-opératoire est élevé et que le priming total rapporté à la surface corporelle est important.

De ce fait, dans les cohortes 2 et 3, la chute du fibrinogène prise en compte a été celle estimée par ce modèle.

Validation du modèle prédictif de transfusion de culots globulaires

Le modèle de prédiction de la transfusion de CG en post-CEC permet de bien décrire le risque de chaque patient. En effet, l'analyse des courbes ROC (figure 2) retrouve une bonne sensibilité et spécificité du modèle. En utilisant la chute prédite du fibrinogène, la cohorte de dérivation retrouve un AUC de 0,77 ; [IC 95 : 0,66-0,87].

Dans la cohorte de validation, l'AUC est de 0,80 ; [IC95 : 0,74-0,87].

Enfin, dans la cohorte de confirmation, l'AUC est de 0,92 ; [IC95 : 0,86-0,97].

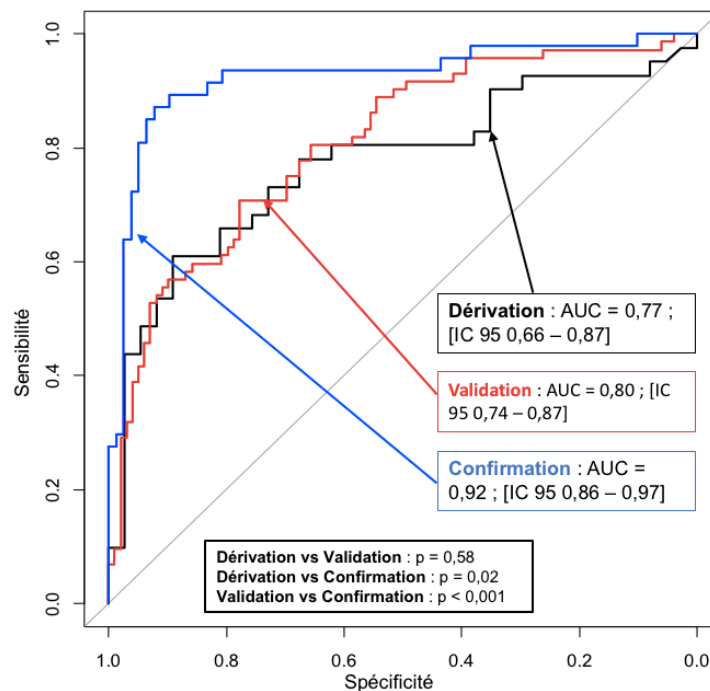


Figure 2 : Analyse des courbes ROC pour les 3 cohortes

De plus, nous notons que le modèle est plus performant dans la cohorte de confirmation. En effet, l'AUC dans cette cohorte est statistiquement meilleur par rapport à la cohorte de validation : (AUC = 0,92 ; [IC 95 : 0,86 – 0,97] vs AUC = 0,80 [IC 95 : 0,74-0,87] ; $p < 0,001$). Il l'est aussi par rapport à la cohorte de dérivation : (AUC = 0,92 ; [IC 95 : 0,86 – 0,97] vs AUC = 0,77 [IC 95 : 0,66-0,87] ; $p = 0,02$).

Enfin, la figure 3 montre, pour chaque cohorte, la probabilité de transfusion prédite par le modèle en fonction de la transfusion réellement effectuée. La cohorte de confirmation est celle dont le modèle est le plus prédictif du risque de transfusion.

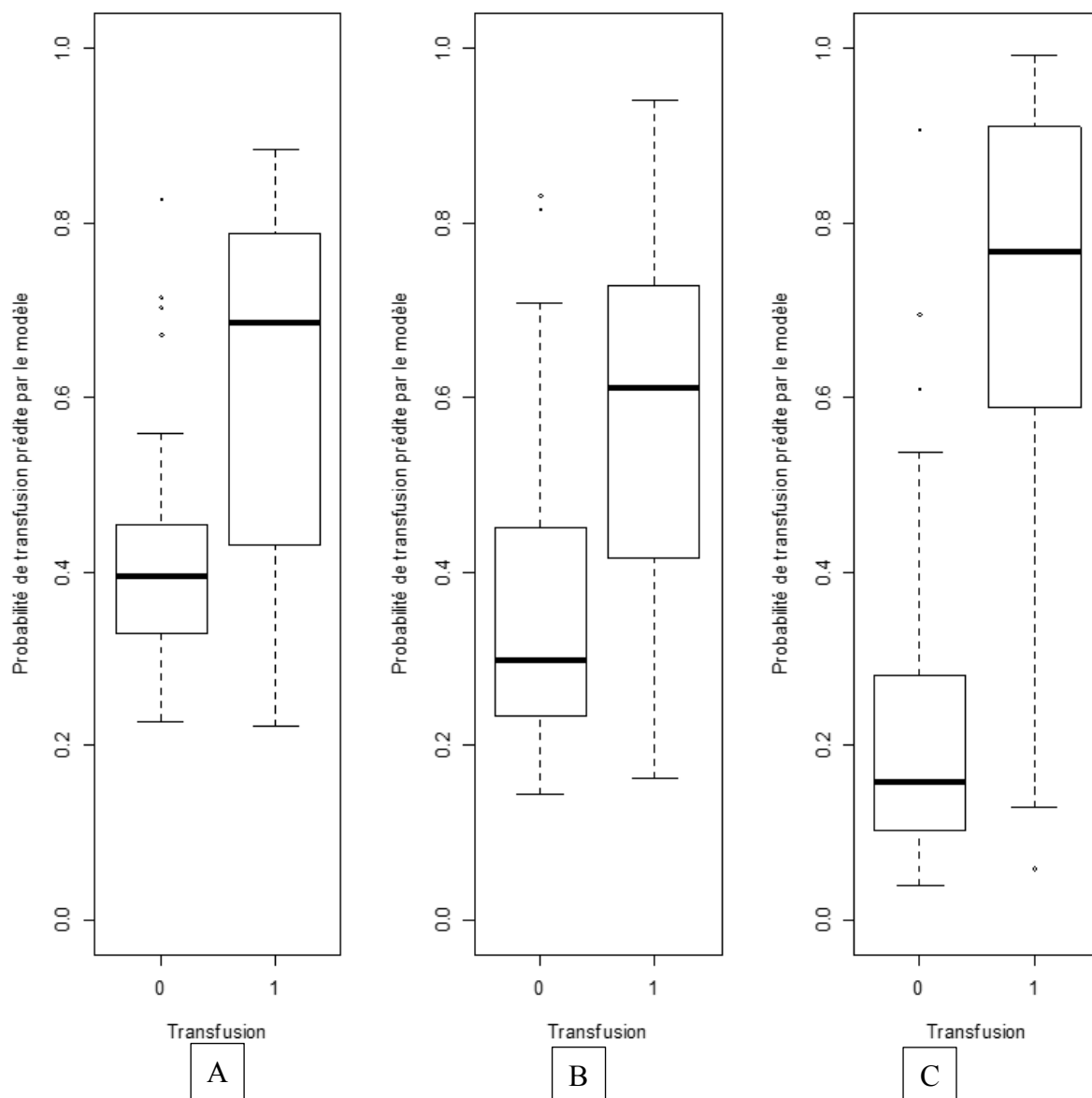


Figure 3 : Probabilité de transfusion prédite par le modèle dans les 3 cohortes (A= cohorte de dérivation ; B = cohorte de validation ; C = cohorte de confirmation)

Facteurs de risque de transfusion :

L'analyse univariée est présentée dans le tableau 3.

Parmi les variables qualitatives, un taux d'hémoglobine < 12g/dl, une chute prédite du fibrinogène > 25% et le sexe féminin étaient significativement associées au risque de transfusion.

Concernant les variables quantitatives, la durée de CEC était associée à une augmentation du risque transfusionnel dans les cohortes de validation et de confirmation.

Tableau 3 : Analyse descriptive									
Variables	Cohorte de dérivation			Cohorte de validation			Cohorte de confirmation		
	T+	T-	p	T+	T-	p	T+	T-	p
Hb<12g/dl (%)	85	15	<0,001	73	27	<0,001	89	11	<0,001
Chute prédite du fibrinogène > 25% (%)	60	40	<0,001	71	29	<0,001	83	17	<0,001
Durée de CEC (min)	74	65	0,06	88,5	67	<0,001	94,5	76	<0,001
Fibrinogène pré-opératoire (g/l)	3,8	3,35	0,02	3,55	3,3	0,02	4,2	3,4	<0,001
Sexe Féminin (%)	70	30	0,04	59	41	0,02	77	33	<0,001
Age (années)	77	77	0,83	72	68	0,15	70	68	0,82
Surface corporelle (m²)	1,88	1,82	0,5	1,8	1,89	<0,001	1,84	1,91	0,22
Hb préopératoire (g/l)	12	13,9	<0,001	12	13,9	<0,001	11,2	14	<0,001

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane, les variables qualitatives en pourcentage
T+ = Patients transfusés, T- = Patients non transfusés, Hb = Hémoglobine, CEC = Circulation

L'analyse multivariée est présentée dans le tableau 4.

Un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl a été systématiquement associé à une augmentation de la transfusion de CG.

Concernant la chute prédite du fibrinogène durant la CEC, nous avons pris comme seuil une chute supérieure à 25%. Cette chute a été associée de façon significative à une augmentation de la transfusion de CG dans la cohorte de validation (OR = 20,79 [0,1-1000] ; $p < 0,01$), ainsi que dans la cohorte de confirmation (OR = 334,65 [0-1000] ; $p < 0,001$).

La durée de CEC a été associée elle aussi au risque transfusionnel de façon significative dans la cohorte de validation (OR = 0,86 [0,07-3,43] ; $p = 0,002$) et dans la cohorte de confirmation (OR = 0,83 [0,04-10,75] ; $p = 0,01$).

Enfin, le sexe féminin a seulement été associé au risque transfusionnel dans la cohorte de confirmation (OR = 5,26 [1,44-20] ; $p = 0,01$).

Tableau 4 : Analyse multivariée						
	Cohorte de dérivation		Cohorte de validation		Cohorte de confirmation	
Variables	OR - IC 95%	p	OR - IC 95%	p	OR - IC 95%	p
Hb < 12g/dl	5,40 [1,56-22,1]	0,01	5,19 [2,21-12,52]	<0,01	42,73 [11,52-210]	<0,001
Chute du fibrinogène > 25%	42,10 [0-1000]	0,1	20,79 [0,1-1000]	<0,01	334,65 [0-1000]	<0,001
Durée de CEC (min)	4,06 [0,14-62,5]	0,46	0,86 [0,07-3,43]	0,002	0,83 [0,04-10,75]	0,01
Sexe féminin	2,04 [0,62-6,67]	0,24	1,38 [0,55-3,45]	0,47	5,26 [1,44-20]	0,01

Hb = Hémoglobine, CEC = Circulation extracorporelle

Modèle final de prédiction du risque de transfusion :

L'ensemble des variables influençant le risque transfusionnel a été intégrée dans le modèle de prédiction. Au final, celui-ci englobe les données suivantes : chute estimée du fibrinogène, taux d'hémoglobine pré-opératoire, sexe féminin et durée de CEC.

Le modèle final a été testé sur l'ensemble des patients des 3 cohortes. On retrouve une bonne corrélation entre la prédiction du risque transfusionnel et la transfusion réelle. La courbe ROC (figure 4) retrouvait une AUC à 0,84 ; [IC 95% 0,80-0,88].

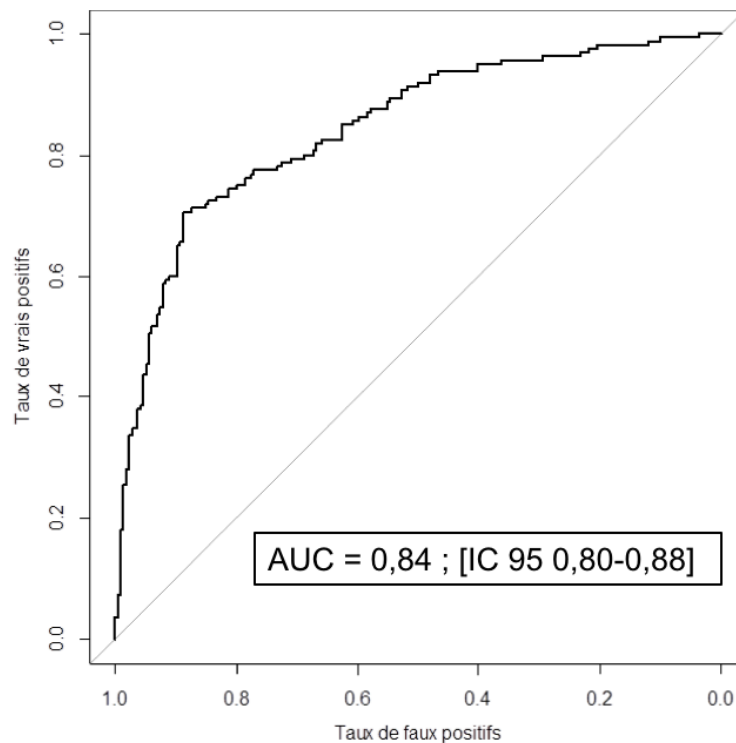


Figure 4 : Analyse des courbes ROC pour l'ensemble des patients.

Discussion :

Notre modèle de prédiction du risque de transfusion a été validé sur 3 cohortes successives de patients. Il permet une bonne prédiction du risque transfusionnel puisque l'AUC du modèle final est de 0,84.

Notre modèle dépend de quatre facteurs : de la chute prédite du fibrinogène (estimée par la valeur du fibrinogène préopératoire et du volume de remplissage per-CEC rapporté à la surface corporelle), de la valeur de l'hémoglobine pré-opératoire, de la durée de la CEC et du sexe (le sexe féminin étant un facteur de risque).

Ce modèle est un modèle original qui pour la première fois prend en compte des données per-opératoires. En effet, il tient compte de la chute du fibrinogène prédite, qui dépend pour partie des volumes de remplissage administrés durant la chirurgie. De plus, il tient compte de la durée de la CEC.

Ce modèle présente un intérêt majeur car il utilise des données accessibles à l'anesthésiste en per-opératoire. Pour corriger les troubles acquis de l'hémostase, l'administration des PSL ou MDS est possible (17). Cependant, en fin de CEC, moment crucial de l'hémostase, il existe un manque d'outils pour aiguiller la prise en charge. Seuls l'utilisation de la thromboélastographie permet, dans un délai de 10 à 15 minutes d'obtenir des éléments biologiques pour guider l'administration des PSL ou MDS (18). Toutefois, le délai d'obtention de certains PSL, comme la décongélation des PFC, peut entraîner des retards de prise en charge et une aggravation de la coagulopathie. En se basant sur les quatre éléments disponibles en fin de CEC, le risque du patient est connu. Une consommation plus raisonnée des produits d'hémostase pourrait être envisagée. Une administration inappropriée pourrait également être évitée.

De plus, l'utilisation de notre modèle offre deux hypothèses thérapeutiques ayant pour objectif la réduction de l'administration des culots globulaires.

Premièrement, le taux d'hémoglobine préopératoire est apparu comme étant un facteur indépendant de risque de transfusion post-opératoire. Un taux pré-opératoire d'hémoglobine inférieur à 12g/dl était associé à un risque de transfusion

post opératoire plus important. Bien que non modifiable au bloc opératoire, des stratégies d'épargne transfusionnelle par supplémentation intraveineuse en fer ou d'administration d'EPO existent. Notre étude confirme l'intérêt de la correction de l'anémie préopératoire.

Deuxièmement, la chute du fibrinogène per opératoire était un facteur prédictif du risque de transfusion de CG en post opératoire. L'obtention du taux plasmatique de fibrinogène en post-CEC nécessite un délai. Afin de palier à cette difficulté technique, nous avons modélisé la chute peropératoire du fibrinogène. Elle était principalement due à la concentration de fibrinogène en préopératoire ainsi qu'aux volumes de remplissage administré durant la chirurgie. Dès lors, en fin de CEC, une estimation fiable de la chute était disponible. En ciblant les patients présentant une chute supérieure à 25%, ceux-ci pourraient alors bénéficier d'une administration préventive. Cette hypothèse devra être testée dans une future étude. En incluant ces patients à risque, nous pensons réduire l'importance des administrations inappropriées précédemment décrites (12).

Dans l'ensemble de nos trois cohortes, nous retrouvons une partie des facteurs de risque de transfusions de culots globulaires précédemment décrits.

L'hémodilution jouerait un rôle majeur sur la coagulation par dilution des facteurs de coagulation et du fibrinogène (19). Un remplissage per-opératoire serait donc d'autant plus néfaste sur la coagulation qu'il est important.

Nous avons rapporté que la chute du fibrinogène per-opératoire était d'autant plus importante que le taux préopératoire de fibrinogène était élevé. Peu de données disponibles dans la littérature permettent d'expliquer ce résultat. Le fibrinogène joue un rôle à la fois dans la coagulation et dans l'inflammation (20). En effet, un taux élevé de fibrinogène est retrouvé dans diverses pathologies (traumatisme crânien, sepsis, pathologies vasculaire...). Un taux préopératoire de fibrinogène important est souvent lié un état dit « pro-inflammatoire ». Or l'activation de la cascade de coagulation lors de la CEC pourrait être d'autant plus importante que le taux de fibrinogène pré-opératoire est élevé. La chute du taux de fibrinogène n'en serait donc que d'autant plus importante.

A la différence des autres études, un taux plasmatique de fibrinogène bas n'était pas retrouvé comme étant un facteur de risque de transfusion de CG (6). Une méta-analyse récente retrouve une association entre un taux faible de fibrinogène (pré-opératoire et post-opératoire) et un risque de saignement post-opératoire. Cependant, le taux de fibrinogène reste sans doute moins informatif sur le niveau de risque. D'ailleurs, la correction d'un taux bas de fibrinogène préopératoire par l'utilisation systématique de fibrinogène ne permet pas de réduire la transfusion (21) (22).

Il semble donc, que plus qu'une valeur seuil de fibrinogène, ce soit la cinétique d'évolution du taux de fibrinogène qui soit fondamentale. Cette approche nous paraît plus physiologique car elle s'intéresse aux conséquences de la CEC sur l'hémostase et donc à son impact sur le saignement post opératoire.

L'originalité de ce travail est de s'intéresser à la transfusion de CG plutôt qu'au risque de saignement post opératoire. En effet, la transfusion de CG est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité (23). Le lien entre ce risque transfusionnel et la chute per-opératoire de fibrinogène n'avait pour le moment jamais été recherché. Seules deux études ont retrouvé un lien entre chute per-opératoire du taux de fibrinogène et saignement post opératoire (24) (25).

Notre étude possède plusieurs limites. En effet, il s'agit d'une étude monocentrique. Il existe donc un biais non négligeable en rapport avec les habitudes transfusionnelles des praticiens. Il existe notamment de grandes variations des taux de transfusion de culots globulaires en fonction des centres de chirurgie cardiaque (26). Cet effet est potentialisé par le fait qu'il existe peu de recommandations claires sur l'administration des PSL en chirurgie cardiaque. L'expérience personnelle du praticien est donc un facteur à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats.

Il est intéressant de remarquer qu'une homogénéisation de nos pratiques transfusionnelles a entraîné une augmentation significative de la performance de notre modèle, notamment sur la cohorte de confirmation. On note alors une amélioration significative de la sensibilité et de la spécificité du modèle.

Nous avons pu mettre en évidence que le sexe féminin ainsi qu'une durée de CEC importante ont été associées à un risque transfusionnel plus élevé. Ces facteurs de risques sont connus et retrouvés dans la littérature (13), mais il est intéressant de remarquer que cet effet a été mis en évidence sur les dernières cohortes. Il semble donc que l'homogénéisation des pratiques transfusionnelles dans notre équipe a permis de mettre en évidence des facteurs de risque d'impact plus modéré.

Enfin, nous avons validé la prédiction de la chute du fibrinogène seulement dans la cohorte de dérivation. En effet la mesure de cette chute a été réalisée seulement dans cette cohorte. Cependant, nous avons vu que la prédiction de la chute était très bien corrélée avec la chute réelle du fibrinogène. Nous pouvons donc penser qu'il en est de même pour les deux autres cohortes.

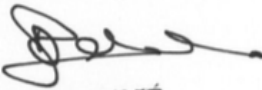
Conclusion :

Notre travail a permis de créer et valider un modèle prédictif du risque transfusionnel de CG en post opératoire de chirurgie cardiaque. Nous avons ainsi construit un modèle final semblant plus performant que les modèles précédemment décrits (AUC à 0,84). Il tient compte de paramètres simples et accessibles à l'anesthésiste en sortie de CEC tels que l'hémoglobine pré-opératoire, la durée de CEC, le sexe et enfin la chute prédite du fibrinogène per-opératoire.

De plus, nous sommes capables de prédire la chute du fibrinogène peropératoire. Nous avons ici confirmé qu'elle dépendait du taux de fibrinogène pré-opératoire ainsi que du volume de remplissage per-CEC rapporté à la surface corporelle.

Au-delà de prédire le risque de transfusion, notre modèle permet d'envisager des options thérapeutiques. En effet, nous pouvons poser l'hypothèse que la correction de la chute de fibrinogène par l'administration de fibrinogène chez les patients à risque, permettrait de réduire la transfusion de culots globulaires. Une étude randomisée contrôlée contre placebo serait nécessaire pour confirmer cette hypothèse.

Vu permis à l'impression
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan

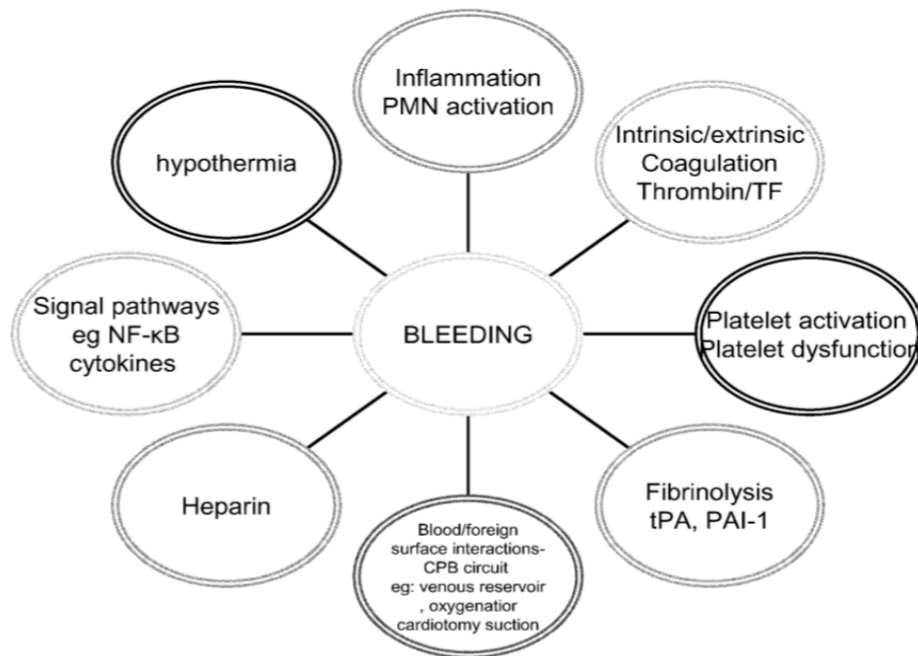

Didier CARRIÉ

Bon jour impression
le 01/03/18
G. FOURCADE


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

Annexes :

Annexe 1 : Physiopathologie des troubles de l'hémostase en chirurgie cardiaque



Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review,
Paparella, ICM, 2004 (2)

Annexe 2 : Prédiction de la chute du fibrinogène

		Fibrinogène pré-opératoire (g/l)						
		2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
Priming/surface corporelle (ml/m2)	1000	0,34	0,51	0,68	0,85	1,02	1,20	1,37
	1250	0,49	0,66	0,83	1,00	1,18	1,35	1,52
	1500	0,64	0,81	0,98	1,16	1,33	1,50	1,67
	2000	0,94	1,12	1,29	1,46	1,63	1,80	1,98

L'annexe 1 représente différentes valeurs prédites de chute du fibrinogène en fonction du taux pré-opératoire de fibrinogène et du rapport priming sur surface corporelle. La chute du fibrinogène exprimé en g/l est donc d'autant plus importante que le taux de fibrinogène pré-opératoire est élevé et que le Priming total rapporté à la surface corporelle est important.

Références :

1. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G, Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* août 2013;96(2):478-85.
2. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting*. *Crit Care Med.* 1 juin 2006;34(6):1608-16.
3. Shehata N, Whitlock R, Fergusson DA, Thorpe KE, MacAdams C, Grocott HP, et al. *c*;32(1):121-9.
4. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med.* oct 2004;30(10):1873-81.
5. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* déc 2011;113(6):1319-33.
6. Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, Schoones J, Brand A, Klautz R, et al. The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* mars 2014;18(3):292-8.
7. Essa Y, Zeynalov N, Sandhaus T, Hofmann M, Lehmann T, Doenst T. Low Fibrinogen Is Associated with Increased Bleeding-Related Re-exploration after Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 16 mai 2017 [cité 1 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1603205>
8. 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 (Paris).* oct 2008;48(10):2152-8.
9. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost.* juill 2009;102(1):137-44.
10. Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6).
11. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* mars 2011;91(3):944-82.
12. Ranucci M, Jeppsson A, Baryshnikova E. Pre-operative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients: an evaluation of different trigger values. *Acta Anaesthesiol Scand.* 20 janv 2015;
13. Ranucci M, Castelvechio S, Frigiola A, Scolletta S, Giomarelli P, Biagioli B.

Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score. *Vox Sang.* mai 2009;96(4):324-32.

14. Goudie R, Sterne J a. C, Verheyden V, Bhabra M, Ranucci M, Murphy GJ. Risk scores to facilitate preoperative prediction of transfusion and large volume blood transfusion associated with adult cardiac surgery. *Br J Anaesth.* mai 2015;114(5):757-66.

15. Haute Autorité de Santé - Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. [cité 30 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/fr/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier

16. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes) [Internet]. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 30 janv 2018]. Disponible sur: <http://sfar.org/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes/>

17. Sousa-Uva M, Milojevic M, Head SJ, Jeppsson A. The 2017 EACTS guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery and patient blood management. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1 janv 2018;53(1):1-2.

18. Ak K, Isbir CS, Tetik S, Atalan N, Tekeli A, Aljodi M, et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg.* août 2009;24(4):404-10.

19. Gielen CLI, Grimbergen J, Klautz RJM, Koopman J, Quax PHA. Fibrinogen reduction and coagulation in cardiac surgery: an investigational study. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* sept 2015;26(6):613-20.

20. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol.* janv 2012;34(1):43-62.

21. Jeppsson A, Waldén K, Roman-Emanuel C, Thimour-Bergström L, Karlsson M. Preoperative supplementation with fibrinogen concentrate in cardiac surgery: A randomized controlled study. *Br J Anaesth.* févr 2016;116(2):208-14.

22. Bilecen S, de Groot JAH, Kalkman CJ, Spanjersberg AJ, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Moons KGM, et al. Effect of Fibrinogen Concentrate on Intraoperative Blood Loss Among Patients With Intraoperative Bleeding During High-Risk Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 21 2017;317(7):738-47.

23. Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM, et al. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg.* janv 2014;97(1):87-93; discussion 93-94.

24. Karkouti K, McCluskey SA, Syed S, Pazaratz C, Poonawala H, Crowther MA. The influence of perioperative coagulation status on postoperative blood loss in complex cardiac surgery: a prospective observational study. *Anesth Analg.* 1 juin 2010;110(6):1533-40.

25. Ternström L, Radulovic V, Karlsson M, Baghaei F, Hyllner M, Bylock A, et al.

Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: a prospective observational study. *Thromb Res.* août 2010;126(2):e128-133.

26. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB Jr, Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA J Am Med Assoc.* 13 oct 2010;304(14):1568-75.

Validation d'un modèle prédictif du risque transfusionnel de culots globulaires en post opératoire de chirurgie cardiaque

Introduction : La transfusion de culots globulaire (CG) en post-opératoire de chirurgie cardiaque est associée à une augmentation de la morbi-mortalité. Prédire ce risque transfusionnel dès le per-opératoire pourrait améliorer la prise en charge thérapeutique.

Matériel et méthodes : Étude monocentrique prospective observationnelle menée en chirurgie cardiaque au CHU de Rangueil. L'objectif était de créer et valider un modèle prédictif de transfusion de CG. Le critère de jugement principal était la transfusion de CG dans les 48h post opératoires.

Résultats : Les variables significativement associées à la transfusion de CG était la chute prédite du fibrinogène per-opératoire, le taux d'hémoglobine pré-opératoire, le sexe féminin et la durée de circulation extracorporelle (CEC). Le modèle final est discriminant avec une AUC de 0,84 ; [IC 95% 0,80-0,88].

Conclusion : Le modèle permet de manière fiable de prédire le risque de transfusion en chirurgie cardiaque après le sevrage de la CEC.

Predictive model of red blood transfusion risk after cardiac surgery

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : transfusion sanguine, fibrinogène, circulation extracorporelle, remplissage per-opératoire,

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

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

Directeur de thèse : François Labaste