



Thèse

2016

Public access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Traitement hémostatique basé sur la Thromboélastometrie Rotatoire
(ROTEM) chez les Patients opérés en urgence en Chirurgie
cardiovasculaire

Sartorius, Danielle Marie

How to cite

SARTORIUS, Danielle Marie. Traitement hémostatique basé sur la Thromboélastometrie Rotatoire (ROTEM) chez les Patients opérés en urgence en Chirurgie cardiovasculaire. Doctoral Thesis, 2016. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:85253

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:85253>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:85253](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:85253)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Last deposit update in Archive ouverte UNIGE on 15.03.2023 01:32

Section de Médecine Clinique

Département d'Anesthésiologie,

Pharmacologie et Soins Intensifs

Service d'Anesthésiologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Marc LICKER

**«Traitement hémostatique basé sur la Thromboélastometrie Rotatoire
(ROTEM) chez les Patients opérés en urgence en Chirurgie cardiovasculaire»**

Thèse présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève pour obtenir le grade
de Docteur en médecine

Par

Danielle Sartorius

de

Genève

Thèse n°

Genève 2015

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| SYNOPSIS | 4 |
| PUBLICATION..... | 5 |
| REMERCIEMENTS | 6 |
| DECLARATION DE CONFLITS D'INTERET ET FINANCEMENT | 7 |
| RESUME STRUCTURE..... | 8 |
| GLOSSAIRE DES ABBREVIATIONS..... | 10 |
| INTRODUCTION : | 11 |
| LA COAGULATION ET LA CHIRURGIE CARDIAQUE..... | 12 |
| MONITORING DE LA COAGULATION | 17 |
| RESUME DE L'ETUDE | 20 |
| Introduction..... | 20 |
| Méthodologie..... | 21 |
| Résultats | 22 |
| DISCUSSION | 24 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 29 |
| FIGURES..... | 33 |
| Figure 1..... | 33 |
| Figure 2..... | 34 |
| Figure 3 :..... | 35 |

| | |
|-------------------|----|
| TABLEAUX..... | 36 |
| Tableau 1 : | 36 |
| Tableau 2: | 37 |
| Tableau 3 : | 38 |
| Tableau 4 : | 39 |
| PUBLICATION..... | 40 |

SYNOPSIS

Les chirurgies cardiovasculaires pratiquées en urgence peuvent provoquer des saignements particulièrement importants pouvant même engager le pronostic vital des patients. L'identification des facteurs de risque de saignement en préopératoire et le diagnostic précoce des troubles de l'hémostase intra-opératoires sont les conditions pour la prise en charge thérapeutique permettant une épargne transfusionnelle et la réduction de la morbi-mortalité péri-opératoire. Jusqu'il y a peu, le diagnostic des troubles de la coagulation dépendait entièrement des tests de laboratoire tels que le temps de prothrombine (PT), le temps partiel de thromboplastine activé (aPTT), la numération plaquettaire et la concentration plasmatique de fibrinogène. Le développement de tests rapides et simples d'évaluation de l'hémostase (« point of care » [POC]) fondés sur l'analyse viscoélastique de la formation globale du caillot sanguin (thromboélastométrie et thromboélastographie) et de l'agrégation plaquettaire a ouvert un nouveau champ d'application en médecine péri-opératoire ainsi qu'en cardiologie et neuroradiologie interventionnelles. Dans la prise en charge des patients traumatisés ou lors d'actes de chirurgie élective cardiovasculaire et orthopédique, ces techniques POC ont permis de réduire l'administration de produits sanguins tout en atténuant le taux de complications majeures. A ce jour, peu d'études ont été réalisées auprès de patients programmés en urgence pour une chirurgie cardiovasculaire. Dans ce travail, nous décrivons l'application d'un protocole de gestion péri-opératoire de l'hémostase et rapportons les résultats obtenus au cours de la prise en charge des patients de chirurgie cardiovasculaire opérés en urgence.

Dans un premier temps les spécificités des troubles de l'hémostase rencontrés en chirurgie cardiovasculaire sont brièvement résumées. Ensuite, les méthodes d'analyse viscoélastique de la formation du caillot sanguin (thromboélastographie (ROTEM) et thromboélastométrie (TEG)) sont décrites. Finalement, nous rapportons l'expérience acquise au Hôpitaux Universitaires de Genève de l'utilisation de la thromboélastométrie au bloc opératoire et en particulier les résultats de l'implémentation d'un algorithme de gestion de l'hémostase au cours de la chirurgie cardiovasculaire pratiquée en urgence.

PUBLICATION

Le dernier chapitre de cette thèse, rédigé en anglais, correspond à une étude prospective au cours de laquelle nous avons observé les coagulopathies rencontrées en cours de chirurgie cardiaque et / ou vasculaire en urgence, leur traitement hémostatique et l'évolution clinique des patients qui ont bénéficié de ce type d'intervention. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans un journal à politique éditoriale :

Goal-directed hemostatic therapy using the rotational thromboelastometry in patients requiring emergent cardiovascular surgery.

Sartorius D, Waeber JL, Pavlovic G, Frei A, Diaper J, Myers P, Cassina T, Licker M.

Annals of Cardiac anaesthesia 2014 ; Vol17.2 :100-108

REMERCIEMENTS

J'exprime mes profonds remerciements à mon directeur de thèse le professeur Marc Licker pour l'aide qu'il m'a toujours apportée, pour sa patience et pour son soutien.

Je tiens également à remercier le Dr Jean Luc Waeber pour sa participation active à ce projet. Une mention spéciale à Angela Frei et à John Diaper, nos assistants de recherche, pour leur enthousiasme et leur persévérance dans la récolte des données qui a permis à cette étude de se faire.

Je remercie la Dre Florence Aldenkortt pour ses encouragements et Adrian Hirt pour son soutien informatique.

Je remercie Norman et Vera Sartorius pour leurs corrections et leurs commentaires.

Enfin, je remercie Mark Sartorius pour sa présence, son écoute et ses corrections.

DECLARATION DE CONFLITS D'INTERET ET FINANCEMENT

Ce travail a été en partie financé par des fonds institutionnels du département APSI.

L'auteure ne déclare aucun conflit d'intérêt par rapport à cette thèse.

RESUME STRUCTURE

Introduction

La chirurgie cardiovasculaire urgente est grevée de complications hémorragiques sévères qui peuvent engager le pronostic vital des patients. Parmi ces complications, les troubles de la coagulation sont très fréquents, notamment des états hypocoagulables (défaut de facteurs de coagulation, hyperfibrinolyse). La thromboélastometrie est un test rapide de la coagulation qui analyse les propriétés viscoélastiques lors de la formation du caillot sanguin. Ces résultats obtenus « au lit du patient » permettent un traitement précoce et orienté vers des déficits quantitatifs/qualitatifs des facteurs globaux de la coagulation, des plaquettes et/ou du fibrinogène (« goal-directed therapy »).

Objectif

Le but de ce travail est de décrire les résultats de la thromboélastometrie dans une population de patients opérés en urgence de chirurgie cardiovasculaire. Les paramètres cliniques et biologiques associés au saignement y sont examinés ainsi que les taux de complications postopératoires.

Méthode

De 2011 à 2012 (deux années complètes), nous avons récolté prospectivement les données cliniques et biologiques de patients programmés en urgence, pour une procédure chirurgicale cardiovasculaire. L'étude était limitée à la période intra-hospitalière et les données étaient extraites du dossier électronique et d'un formulaire dédié à l'étude. Les paramètres de l'hémostase ont été obtenus par des examens conventionnels de laboratoire et des tests thromboélastometriques fondés sur les changements des propriétés viscoélastiques du caillot sanguin (ROTEM®). Pendant la phase intra-opératoire, l'équipe d'anesthésie a utilisé un algorithme prenant en compte les paramètres de la thromboélastometrie pour guider l'administration des produits sanguins labiles, - concentrés érythrocytaires [CE], plasmas frais congelés [PFC] et concentrés plaquettaires [CP] ainsi que les agents hémostatiques synthétiques (fibrinogène, acide tranexamique, facteur VII activé

recombinant, concentrés des facteurs de coagulation). Deux groupes de patients ont été distingués selon le besoin transfusionnel intra-opératoire : un groupe hémorragique nécessitant l'administration d'au moins cinq concentrés érythrocytaires (CE) et un groupe non-hémorragique requérant la transfusion intra-opératoire de moins de 5 CE (groupe H et groupe NH).

Résultats

Nous avons inclus 71 patients qui ont bénéficié de chirurgie cardiovasculaire en urgence, soit 21 pontages coronariens, 21 valvuloplasties, 19 dissections aortiques et 19 reprises chirurgicales (valvuloplasties et pontage coronariens).

Les caractéristiques démographiques, les comorbidités ainsi que les types de médicaments et de procédures chirurgicales de ces patients étaient similaires dans les 2 groupes. En phase préopératoire, le groupe H (≥ 5 CE ($n=31$)) se caractérisait par une diminution du taux de fibrinogène et de l'amplitude de formation du caillot au ROTEM par rapport au groupe NH (< 5 CE ($n=40$)). En phase per-opératoire, de plus grandes quantités de cristaalloïdes et de facteurs hémostatiques ont été administrées dans le groupe H, et ont abouti à la normalisation des paramètres du ROTEM et du taux de fibrinogène.

En période postopératoire, l'incidence des infections et des complications thromboemboliques et/ou ischémiques était comparable dans les deux groupes. La durée du séjour en soins intensifs ainsi que la durée globale d'hospitalisation étaient les mêmes dans les deux groupes (9 jours pour les patients H ≥ 5 CE et 8 jours pour les NH).

Conclusion

Nous avons ainsi démontré que la thromboélastometrie permet au clinicien d'identifier en préopératoire les patients à risque hémorragique. La thromboélastometrie constitue un outil de diagnostic précoce des troubles de la coagulation per-opératoire et offre la possibilité de suivre les effets d'un traitement correcteur basé sur un algorithme. L'administration de procoagulants et de produits sanguins labiles guidée par cet algorithme n'a pas augmenté le risque de complications thromboemboliques. Dans cette cohorte de patient à hauts risques, nous avons constaté que la mortalité observée était inférieure à celle anticipée par le score POSSUM.

GLOSSAIRE DES ABBREVIATIONS

| | |
|---------|---|
| A | Amplitude du caillot sanguin |
| ACT | Activated Clotting Time |
| aPTT | Temps Partiel De Thromboplastine active |
| AVC | Accident Vasculaire Cérébral |
| CE | Culot Erythrocytaire |
| CEC | Circulation Extra Corporelle |
| CFT | Temps de Formation du Caillot |
| CL | Lyse du Caillot |
| CP | Concentré Plaquettaire |
| CT | Temps de Coagulation |
| FvW | Facteur de von Willebrand |
| H | Patients Némorragiques |
| HBPM | Héparine de Bas Poids Moléculaire |
| HES | Hydroxy Ethyl Amidon |
| INR | International Normalized Ratio |
| IRA | Insuffisance Rénale Aigüe |
| MCF | Maximum Clot Firmness , |
| NH | Patients Non Hémorragiques |
| PFA-100 | Analyseur de Fonction Plaquettaire |
| PFC | Plasma Frais Congelé |
| POC | Point of Care |
| POSSUM | Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity |
| PT | Temps de Prothrombine |
| RaFVII | Facteur VII Recombinant Activé |
| ROTEM | Thromboelastométrie Rotationnelle |
| SDRA | Syndrome de Detresse Respiratoire Aigüe |
| SI | Soins Intensifs |
| TEG | Thromboelastographie |
| tPA | Activateur Tissulaire du Plasminogène |
| TF | Facteur Tissulaire |

INTRODUCTION :

Les avancées de l'anesthésie moderne et des techniques de circulation extracorporelle ont ouvert le champ des possibilités de la chirurgie cardiovasculaire. Cependant, la majorité des interventions cardiovasculaires reste grevée de complications hémorragiques tant liées au geste lui-même, d'origine chirurgicale, que liées aux troubles de la coagulation parfois préexistants ou dus également à la circulation extracorporelle ou encore à l'état inflammatoire que subit le patient. Ces complications hémorragiques peuvent engager le pronostic vital du patient. C'est pourquoi ces patients bénéficient de transfusions de produits sanguins labiles d'une part mais aussi de produits hémostatiques synthétiques afin de non seulement pallier à la perte d'érythrocytes mais également de corriger le plus rapidement possible les troubles de la coagulation qui entretiennent le saignement. Pourtant, l'administration de produits sanguins, tels que des concentrés érythrocytaires (CE), des plasmas frais congelés (PFC) ou des concentrés plaquettaires (CP) est de plus en plus reconnue comme facteur de risque indépendant à l'origine de complications postopératoires en chirurgie cardiaque (1,2) . En effet, l'incidence d'ischémie myocardique, d'infection grave, de ventilation mécanique prolongée ainsi que la mortalité, sont augmentées significativement chez les patients qui ont été transfusés et est directement corrélées au nombre de CE transfusés (3). Le diagnostic rapide de la coagulopathie et le suivi rapproché du saignement, de l'évolution et de l'apparition d'autres anomalies de l'hémostase est primordial pour limiter les conséquences néfastes des états hémorragiques sévères.

LA COAGULATION ET LA CHIRURGIE CARDIAQUE

La chirurgie cardiovasculaire s'accompagne de nombreux troubles de l'hémostase. Certains sont déjà présents chez le patient avant même le début de la chirurgie, d'autres se développent en cours d'intervention. Nous allons revoir ici les principales causes et principaux mécanismes physiopathologiques des anomalies de la coagulation liées à la chirurgie cardiovasculaire.

Les patients qui souffrent de cardiopathie ischémique sont traités par des antiagrégants plaquettaires de type aspirine, clopidogrel ou encore prasugrel de manière chronique. Ces substances peuvent aussi être combinées. C'est à dire que le patient peut prendre deux antiagrégants plaquettaires en même temps qui agiront sur des voies d'activation des plaquettes différentes afin d'inhiber la fonction plaquettaire. Les patients qui présentent des douleurs thoraciques en urgence sans cardiopathie ischémique connue recevront quant à eux, des antiagrégants plaquettaires précocement parce qu'il a été démontré qu'ils diminuent l'extension de la nécrose myocardique et améliorent ainsi le devenir. Ainsi ces deux catégories de patients auront reçu des substances qui diminuent la fermeté du caillot sanguin avant même de commencer le processus chirurgical (4, 5, 6,7).

De même, les ischémies myocardiques aiguës bénéficient d'un traitement anticoagulant le plus souvent à base d'héparine, ou d'héparine de bas poids moléculaire, ceci en urgence et dès l'apparition des symptômes cardiaques. Les anticoagulants empêchent alors le déclenchement de la formation du caillot par une inhibition de l'activation des facteurs de la coagulation. Il s'ensuit qu'un patient présente un état hypocoagulable artificiellement induit avant même le début de l'intervention (4,5,6,7).

Lors d'une intervention programmée, les traitements (antiagrégant et anticoagulant) peuvent être adaptés ou modifiés en amont de la chirurgie. La coagulation peut être optimisée avant le début de la chirurgie.

La chirurgie cardiovasculaire en urgence présente des spécificités chirurgicales qui la rendent encore plus à risque d'hémorragie que la chirurgie cardiovasculaire programmée. En premier lieu, le type de pathologie cardiaque ou vasculaire nécessitant une chirurgie en urgence a son importance. En effet, lors d'une dissection aortique ou d'une rupture d'anévrisme l'hémorragie peut déjà être en cours au moment de l'intervention de même que la coagulopathie. Une chirurgie coronarienne ou valvulaire pratiquée en urgence, c'est-à-dire dans le contexte d'un événement coronarien ischémique aigu peut s'accompagner de saignements majorés par la progression de la nécrose musculaire qui rend les tissus plus fragiles et plus à risque de déchirure, de lacération et de saignement. Enfin, une chirurgie longue et compliquée est plus hémorragique qu'un geste rapide. (8)

La première mise en place d'une Circulation Extracorporelle (CEC) fut faite en 1953 pour une correction de septum interventriculaire. À l'époque sur 18 patients opérés sous CEC entre 1953 et 1955, 17 étaient décédés (9). Aujourd'hui on dénombre environ 500'000 CEC par jour à travers le monde. Celle-ci permet d'arrêter le cœur en cours d'intervention tout en maintenant une circulation sanguine. La CEC est donc nécessaire pour la majorité des chirurgies cardiovasculaires.

Les surfaces artificielles du circuit de la CEC sont chargées négativement, ce qui active le facteur de coagulation XII (Facteur de Hageman) lui-même élément clé dans la génération de thrombine. La thrombine clive le fibrinogène en fibrine ce qui forme le caillot de fibrine polymérisée. Les traumatismes tissulaires liés à l'implantation de la CEC exposent du Facteur Tissulaire (TF) normalement présent dans le tissu sous endothélial. Le Facteur tissulaire est une glycoprotéine présente sur les cellules périvasculaires. La liaison du TF au Facteur VII déclenche la cascade de la coagulation qui mènera à la production de thrombine, la polymérisation de la fibrine et finalement à la formation du caillot de fibrine (10).

En raison de l'exposition du sang aux composants synthétiques de la CEC une anticoagulation totale du sang est obligatoire avant l'enclenchement de la pompe de CEC afin de prévenir la formation de caillot dans le circuit. Pourtant de la thrombine est toujours générée comme en témoignent les taux élevés de complexes thrombine-antithrombine III dans le sang des patients sous CEC. Ce déclenchement massif de la coagulation systémique

lors de la mise en marche de la CEC va provoquer parallèlement une consommation importante de facteurs de coagulation et de plaquettes. Afin de pallier à cette activation massive de la coagulation, une anticoagulation complète est recommandée. Cet état totalement hypocoagulable lié à l'anticoagulation ainsi qu'à la consommation des éléments de la coagulation devra être complètement corrigé en fin d'intervention.

Le facteur de von Willebrand (FvW) est un facteur clé pour l'ancrage du caillot plaquettaire à la zone lésée de l'endothélium et pour la liaison des plaquettes entre elles. Il est présent normalement dans le sang et dans le tissu sous endothélial. En cours de CEC non pulsatile surtout, les molécules de FvW sont clivées par des métalloprotéases présentes dans le sang et activées par les lésions endothéliales et le stress provoqué par le flux non pulsatile sur le tissu endothélial. Le FvW n'étant plus fonctionnel, l'ancrage des plaquettes sur le tissu conjonctif sous endothélial et entre elle est moins solide. (11,12)

Parallèlement, le facteur de von Willebrand est lui aussi consommé au cours de la CEC. Le caillot formé est moins bien ancré à la source du saignement et sa fragilité mène à un saignement microvasculaire qui va encore s'ajouter au saignement chirurgical (13).

L'hyperfibrinolyse accompagne la circulation extracorporelle par plusieurs mécanismes différents. Elle est activée en même temps que la coagulation via l'activation du facteur XII (Facteur de von Hageman) qui est d'une part initiateur de la cascade de coagulation et d'autre part activateur de la transformation du plasminogène en plasmine. L'hyperfibrinolyse est également déclenchée par les phénomènes d'ischémie-reperfusion provoqués par la CEC, les gestes chirurgicaux sur le cœur et l'endothélium et enfin par l'arrêt cardiaque. En effet, les cellules endothéliales relâchent de l'activateur tissulaire de plasminogène (tPA) qui permettra la conversion du plasminogène en plasmine. En moyenne la CEC multiplie par cinq la sécrétion de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) (14). L'élévation des taux de tPA en soi n'augmente la fibrinolyse que s'il y a de la fibrine. Dans le contexte de la CEC, la fibrine soluble et celle liée au circuit de CEC fournit une surface très importante pour l'activation du plasminogène. La production de plasmine est augmentée immédiatement après le début de la CEC et elle perdure toute la durée de la CEC. Cet état hyperfibrinolytique consomme le fibrinogène. Lors de l'arrêt de la CEC, la quantité de fibrinogène circulante sera insuffisante (10) entraînant un état hypocoagulable.

La dilution du sang est un facteur important dans le développement de l'état hypocoagulable qui accompagne la chirurgie cardiovasculaire. Elle a deux origines principales. D'une part, avant sa mise en fonction, le circuit de la CEC doit être purgé avec environ 1500 à 2000ml de liquide. Ce volume de liquide diluera le volume sanguin quand il sera injecté au moment du démarrage de la CEC. En conséquence le sang sera dilué. D'autre part, au cours de la chirurgie, des cristalloïdes seront également infusés afin de maintenir la volémie du patient, ce qui augmentera encore la dilution du sang et donc des facteurs de coagulation. La dilution sanguine a pour conséquence un état hypocoagulable (15).

Le type de soluté de perfusion injecté a lui aussi son importance. L'utilisation de colloïdes, en particulier des HydroxyEthylamidon (HES), a un effet direct sur les facteurs de coagulation. Elle entraîne une diminution de la concentration du Facteur VIII, et du Facteur de von Willebrand par extravasation de ces protéines du lit vasculaire au profit de l'interstice, ainsi qu'une dysfonction de l'agrégation plaquettaire et une diminution de l'interaction entre le Facteur XIII et les polymères de fibrine. De plus, les colloïdes de type HES fragilisent le squelette du caillot sanguin en agissant directement sur la polymérisation du fibrinogène en fibrine (16,17).

L'hypothermie en cours de chirurgie est fréquente. Elle est due à la déperdition de chaleur liée à la taille du champ opératoire, à la durée de la chirurgie et à la température de la salle d'opération. De plus, certaines chirurgies cardiaques ou vasculaires nécessitent un arrêt circulatoire accompagné d'une hypothermie profonde dans le but de mettre en place une protection cérébrale du patient. L'activité des protéines de la coagulation est optimale à 37 °C et avec chaque degré Celsius perdu, les facteurs de coagulation perdent de leur fonctionnalité, en particulier au dessous de 33°C. Ceci qui a un impact direct sur la formation du caillot sanguin en le rendant moins solide (18). De même l'agrégation plaquettaire est diminuée et une hyperfibrinolyse déclenchée. Cet état hypocoagulable lié à l'hypothermie est réversible et se corrige avec la normalisation de la température.

L'acidose métabolique est fréquente chez les patients hémorragiques en raison de l'hypoperfusion et de la « dette » métabolique. Comme facteurs supplémentaires, citons l'hypothermie et l'hémodilution liées à l'administration importante de cristalloïdes contenant des ions chlorés (19). L'acidose agit à presque tous les niveaux de la cascade de la coagulation. Elle atteint d'une part le changement de morphologie et de structure des plaquettes au moment de leur activation et d'autre part l'activation des facteurs de coagulation à la surface de la cellule. Il s'ensuit une baisse de la production de thrombine et un état hypocoagulable. L'acidose accélère également la dégradation du fibrinogène (20).

Lorsque le geste chirurgical est terminé, le patient doit être sevré de la CEC. C'est-à-dire que le cœur du patient fonctionne de nouveau que le circuit de la CEC peut être enlevé. L'hémostase doit être restaurée. Le traitement se fait en s'appuyant sur trois axes principaux. Premièrement, l'hémostase chirurgicale doit être optimisée, elle est dépendante du type d'intervention effectué. Deuxièmement, la déglobulisation liée à la perte d'érythrocytes et de thrombocytes est corrigée par l'administration de produits sanguins labiles. Enfin, les anomalies de la coagulation présentes en fin d'intervention doivent être éliminées. Comme nous l'avons décrit, il y a concomitamment une activation de la coagulation, une activation de la fibrinolyse et une anticoagulation médicamenteuse. La restauration d'une hémostase normale nécessite un monitoring précis afin de d'adapter et de suivre l'évolution de la correction.

MONITORING DE LA COAGULATION

Traditionnellement, on évalue la coagulation au moyen d'examens de laboratoire conventionnels : le Temps de Prothrombine (PT ou INR : International Normalized Ratio), le Temps Partiel de Thromboplastine activée (aPTT), le taux de Fibrinogène et la numération plaquettaire. Ces tests sont insuffisants en cours de chirurgie cardio-vasculaire pour trois raisons principales. Premièrement, ils sont faits sur du plasma (PT, APTT, Fibrinogène) ou dans du sang anticoagulé (Plaquettes). N'étant pas des conditions physiologiques (sang complet) ils ne donnent pas d'information sur l'interaction entre les différents éléments de la coagulation : facteurs de coagulation, fibrinogène, et plaquettes. Deuxièmement, pour obtenir un résultat il faut attendre entre 60 et 90 minutes, voire plus longtemps si certains résultats ne doivent être contrôlés au vu des importantes anomalies constatées (par exemple hypofibrinogénémie, thrombopénie sévère). Un tel délai les rend inutiles en cours d'hémorragie massive car leurs résultats sont déjà dépassés au moment où ils sont disponibles. Troisièmement, l'hyperfibrinolyse fréquente dans ce type de chirurgie, n'est pas détectée par les tests conventionnels alors qu'elle l'est par l'examen viscoélastique du caillot et de sa lyse (21). Enfin, il existe de plus en plus d'évidences que ces tests ne sont que peu corrélés aux troubles de la coagulation rencontrés en cours de chirurgie (22,23).

Il existe toutefois un test de coagulation utilisé en peropératoire qui permet d'obtenir un résultat en quelques minutes : l'ACT (Activated Clotting Time). Il s'agit d'un test simple et rapide (Point of Care : POC) qui permet de suivre l'effet anticoagulant de l'héparine non fractionnée. Il est extrêmement utile quand l'héparine est le seul anticoagulant utilisé et permet de suivre la réversion de l'effet de l'héparine à la fin de la circulation extracorporelle. Il est influencé par la présence de trouble de la coagulation concomitants tels que la thrombopénie, le déficit de certains facteurs de la coagulation, l'hypothermie ou encore l'administration d'antiagrégant plaquettaire. (24)

Comme nous l'avons décrit plus haut, les changements de l'état de la coagulation sont très rapides et peuvent provoquer des hémorragies importantes qui mettent en péril non seulement le pronostic vital immédiat du patient mais également à moyen et long terme. Il est primordial de pouvoir diagnostiquer ces variations de l'état de l'hémostase précocement pour pouvoir mettre en place le traitement adéquat et ciblé et l'adapter au fur et à mesure de l'évolution du saignement. C'est pourquoi, nous avons besoin de tests pour suivre la coagulation des patients de chirurgie cardiovasculaire en temps réel. L'examen des propriétés viscoélastiques du caillot sanguin permet d'analyser de manière plus précise que les examens de laboratoire conventionnels (PT, INR, aPTT,) la formation et l'état du caillot sanguin. Il s'effectue en temps réel et sur du sang complet, c'est-à-dire dans des conditions qui sont plus proches de l'état in vivo au moment de la prise de sang. Il permet l'observation de l'interaction des facteurs de coagulation avec les éléments cellulaires du sang tels que les plaquettes et les globules rouges. L'état du caillot, sa solidité et sa durée de vie avant sa dissolution par fibrinolyse sont visualisés graphiquement. Enfin, c'est un examen qui peut se faire auprès du patient, dans la salle d'opération, et dont les premiers résultats sont disponibles en 10-25 minutes (25).

Il y a deux types d'essais des propriétés viscoélastiques du caillot sanguin: la Thromboélastometrie Rotative (ROTEM) et la Thromboélastographie (TEG).

Dans ces deux types d'essais, le sang est incubé à 37°C dans un récipient qui contient un piston lui même connecté à un détecteur optique pour le ROTEM et un fil de torsion pour le TEG. Dans le ROTEM le piston est mis en mouvement et dans le TEG c'est le récipient qui l'est. Au fur et à mesure que la fibrine se forme entre le piston et la paroi interne du récipient, l'impédance du mouvement de rotation du piston (ROTEM) ou la transmission du mouvement du récipient au piston (TEG) vont générer un tracé. (Figure 1)

Le modèle cellulaire de la coagulation délimite quatre phases : l'initiation, l'amplification, la propagation et la lyse du caillot ou fibrinolyse. L'Initiation correspond à l'activation de la coagulation par les facteurs de coagulation, la Propagation à l'activation plaquettaire, l'Amplification à la production massive de thrombine et à l'agrégation plaquettaire. La Lyse du caillot correspond à la fibrinolyse.

Le tracé des tests viscoélastiques permet de visualiser ces quatre phases. La phase d'Initiation correspond au temps de coagulation du ROTEM (CT) et au (R) du TEG. L'Amplification correspond au Clot Formation Time du ROTEM (CFT) et au (K) du TEG. La production massive, ou «burst» de thrombine de la phase de Propagation, est représentée par l'angle α du ROTEM et du TEG, .La solidité du caillot sanguin est dépendante de la concentration en plaquettes disponibles, de leur agrégation et de leur fixation entre elles par la fibrine. Cette solidité est représentée par l'amplitude maximal (MA) au TEG et le « maximum Clot Firmness » (MCF) au ROTEM. Le ROTEM, par le FibTEM, et le TEG, par le Fibrinogène Fonctionnel permettent d'observer un caillot sanguin sans plaquettes. La quantité de fibrinogène dans le sang est estimée. Enfin on observe la lyse du caillot sanguin, qui, lorsqu'elle se produit trop précocement, correspond à une hyperfibrinolyse. Elle est quantifiée par le Coefficient de lyse (CL) au ROTEM ou le (LY) du TEG, qui évalue le pourcentage de diminution de l'amplitude du caillot. Les déficits en facteurs de coagulation secondaires à une hémorragie massive, une hémodilution, une consommation de facteurs se manifesteront par une diminution du « burst » de thrombine et donc par une MA ou un MCF diminués

Les méthodes d'analyse viscoélastiques (ROTEM, TEG) permettent de poser un diagnostic quant au type de trouble de la coagulation rencontré (état hypocoagulable, état hypercoagulable, hyperfibrinolyse) et de suivre son évolution sous traitement.

Leur utilité pour le suivi et le traitement des troubles de la coagulation rencontrés en chirurgie cardiovasculaire programmée est démontrée en termes de diminution en transfusions de produits sanguins labiles. Elles sont actuellement régulièrement utilisées en anesthésie cardiovasculaire (26, 27, 28,29).

Dans le domaine des urgences traumatiques, les méthodes viscoélastiques (TEG et ROTEM) sont régulièrement utilisées pour diagnostiquer les troubles de la coagulation et suivre leur traitements, elles permettent de plus d'identifier les patients les plus à risque de saigner massivement (30,31).

Pourtant il n'existe, à notre connaissance, pas d'étude qui ait observé l'utilisation de la thormboeélastometrie dans le domaine de la chirurgie cardiovasculaire en urgence.

RESUME DE L'ETUDE

Introduction

Les chirurgies cardiaques et vasculaires sont particulièrement à risque de saignements massifs pouvant engager le pronostic vital des patients. L'identification des facteurs de risque de saignement per opératoire et un diagnostic précoce des troubles de l'hémostase intra-opératoire sont essentiels pour une prise en charge permettant une épargne transfusionnelle et une réduction de la morbi-mortalité péri-opératoire.

Jusqu'il y a peu, la transfusion de produits sanguins labiles et le diagnostic des troubles de l'hémostase étaient guidés par le tableau clinique du patient, l'ACT, les examens conventionnels de laboratoires (PTT, TP, numération plaquettaire et dosage du fibrinogène) et l'expérience clinique de l'anesthésiste. Malheureusement les examens de laboratoire, bien que très utiles, ne permettent pas d'anticiper les troubles de la coagulation ni de guider en direct le traitement hémostatique.

Le développement des tests rapides et simples d'évaluation de l'hémostase à travers les propriétés viscoélastiques du caillot sanguin (point of care [POC]) a ouvert un nouveau champ d'application en médecine péri opératoire. Leur utilisation dans le contexte de la prise en charge des patients lors de chirurgies électives cardiovasculaires programmées a montré une réduction des produits sanguins labiles administrés ainsi qu'une atténuation des complications majeures post opératoire (22).

Les buts de cette étude étaient de décrire les résultats de la thromboélastometrie dans une population de patients opérés de chirurgie cardiovasculaire en urgence et d'en analyser l'impact sur la détection précoce des troubles de l'hémostase. Les paramètres cliniques et biologiques associés au saignement et à son traitement hémostatique médicamenteux sont relevés de même que le taux de complications postopératoires.

Méthodologie

Nous avons inclus prospectivement 71 patients opérés en urgence d'une chirurgie cardiaque ou vasculaire sur une période de deux ans (2011-2012) à l'hôpital Cantonal Universitaire de Genève. Nous nous sommes concentrés sur des patients à fort risque de saignement. Ils présentaient de multiples comorbidités et une coagulopathie importante, liée soit à un trauma cardiaque important (post chirurgie cardiovasculaire) soit à une longue réanimation volémique préalable, soit à la présence de traitement antiplaquettaire ou anticoagulant (tableau 1). Les critères d'exclusion étaient la grossesse, l'âge (<18ans), et un sepsis sévère défini comme une infection associée à une dysfonction d'au moins un organe.

En 2010, nous avons introduit un algorithme d'interprétation des résultats du ROTEM afin de guider l'administration des traitements hémostatiques (Figure 2). L'administration de concentrés érythrocytaires (CE) était basée sur le taux d'hémoglobine. Nous avons établi un seuil transfusionnel à 70-80g/L chez les patients euvolemiques et à 80-90g/L chez les patients qui présentaient un saignement actif, une cardiopathie ischémique et / ou une dysfonction d'organe. Lors de procédure nécessitant une CEC, les patients recevaient un bolus d'acide tranexamique avant la mise en place de la CEC, puis de l'héparine non fractionnée en cours de CEC et de la protamine en fin de CEC. Tous les patients ont bénéficié d'une analyse viscoélastique sériée de leur coagulation avec le ROTEM ainsi que de tests de la coagulation conventionnels de type aPTT, PT, dosage du fibrinogène et numération plaquettaire. Les examens analysés dans le cadre de ces études ont été faits immédiatement avant le début de l'intervention chirurgicale (Préopératoire), en fin d'intervention chirurgicale (Postopératoire) et le lendemain de l'intervention (Post Operative Day 1 (POD1)). Nous avons également relevé l'administration de produits sanguins labiles (CE, PFC, CP) et de produits hémostatiques synthétiques (Fibrinogène, acide tranexamique, facteur VII recombinant activé, facteur de coagulation combinés)

L'étude s'étendait sur toute la période d'hospitalisation des patients. Nous avons relevé la durée d'hospitalisation totale ainsi que celle aux soins intensifs, l'apparition de complication thromboembolique (Embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral,), infectieuse, ou de déficience d'organe majeure (détresse respiratoire, insuffisance cardiaque décompensée) dans un formulaire dédié à cet effet à partir du dossier informatisé utilisé dans notre centre hospitalier.

Afin d'identifier et d'isoler les patients qui ont présenté une hémorragie importante en per opératoire, nous avons divisé la cohorte en deux groupes distincts. Le groupe hémorragique (H) que nous avons identifié comme ceux qui ont été transfusés de plus de 5 CE, et le groupe non hémorragique (NH), soit moins de 5 CE transfusés. La transfusion de CE a été utilisée comme mesure d'équivalence du saignement. Nous avons posé la limite entre les patients H et NH à 5 CE transfusés sur la base de la courbe ROC qui décrit la relation entre le nombre de CE transfusés et la mortalité des patients opérés en chirurgie cardiaque. En effet à partir de 5 CE transfusés la mortalité augmente de 20 %. (32)

Résultats

En préopératoire nous n'avons pas noté de différence significative pour les valeurs des examens de laboratoire conventionnels : PT, aPTT INR entre les groupes H et NH. En post opératoire les valeurs étaient diminuées de manière similaire. La numération plaquettaire montrait une diminution postopératoire plus marquée dans le groupe H que dans le groupe NH (préopératoire H : 196 et NH : 193 et post opératoire H : 70 et NH : 98) (Tableau 3).

En préopératoire, nous avons montré qu'en moyenne le groupe H présentait une amplitude diminuée au FibTEM et à l'EXTEM par rapport au groupe NH (FibTEM : MCF 11 (mm) vs MCF 15 (mm) et ExTEM : MCF 53 (mm) vs MCF 61 (mm)). Le groupe H a consommé plus de fibrinogène, de PFC et de CP afin de normaliser la coagulation et de tarir le saignement. (Tableau2). Nous avons pu suivre en peropératoire la correction et la normalisation de la

coagulation par les examens viscoélastiques des caillots (ROTEM) en postopératoire et le lendemain de l'intervention (J1 = POD1) (Figure 3).

En postopératoire l'incidence d'événement thromboembolique majeur (de type embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral) ou ischémique (infarctus du myocarde) était comparable dans les deux groupes (< 10%) (Tableau 4) ;

Enfin, la mortalité en cours d'hospitalisation était significativement abaissée par rapport à celle prévue par le Physiological and Operative Severity Score for the énumération of Mortality and Morbidity (POSSUM score). Le score POSSUM prédisait une mortalité de 35% pour le groupe H et de 13% pour le groupe NH. La mortalité observée dans notre étude était de 22% dans le groupe H et de 5% dans le groupe NH. (33).

DISCUSSION

Cette étude prospective a mis en évidence trois points essentiels de la prise en charge des patients au cours de chirurgie cardiovasculaire en urgence. Premièrement, les informations obtenues par le ROTEM étaient plus utiles à l'anesthésiologue en charge du patient que celles obtenues par les examens de laboratoire conventionnels. Deuxièmement, l'application d'un algorithme de traitement basé sur les résultats du ROTEM a permis la normalisation des anomalies de l'hémostase en fin d'intervention chirurgicale. Troisièmement, bien que les patients H aient reçu plus de produits sanguins labiles et de produits hémostatiques, l'incidence d'événement thromboemboliques était la même que celle des NH et la mortalité intrahospitalière des patients H était moindre que celle attendue.

Nous avons inclus dans cette étude les patients opérés en urgence d'une chirurgie cardiovasculaire à haut risque hémorragique. Ces patients présentaient de nombreuses comorbidités et ont développé en cours d'intervention des troubles de l'hémostase liés à leur traitement préopératoire, aux traumatismes tissulaires subis, à la CEC, et au remplissage vasculaire. Notre étude confirme que les saignements massifs et les transfusions de produits sanguins labiles sont associés à une mortalité postopératoire augmentée. En effet, les patients de notre cohorte qui ont été transfusés de plus de 5 CE (groupe H) présentaient une mortalité quatre fois supérieure à celle des patients qui ont été transfusés de moins de 5 CE (groupe NH), et ce bien que les deux groupes aient des caractéristiques cliniques similaires. Cette mortalité peut s'expliquer en partie par les temps chirurgicaux. En effet la durée des interventions chirurgicales moyenne des patients H étaient plus longues que celles des patients NH, (H : 193min vs NH 96 min) ce qui sous tend une chirurgie plus compliquée. Un autre signe indirect du degré de difficulté opératoire peut être extrapolé de la quantité de liquides et de produits sanguins labiles perfusés. Une chirurgie fortement hémorragique étant plus difficile. En effet le groupe H a plus bénéficié de perfusions tant cristalloïdes qu'en produits sanguins labiles que le groupe NH (tableau 2).

Les méthodes d'analyse viscoélastique du caillot sanguin offrent plusieurs avantages comparées aux examens de laboratoire conventionnels (aPTT, Quick, INR, Fibrinogène et numération plaquettaire). Une fois le personnel formé à la procédure pour faire un examen viscoélastique, l'examen se fait dans la salle d'opération auprès du patient et le résultat est disponible en 10 à 25 minutes. Il faut environ 60 à 90 minutes pour obtenir les résultats d'un examen de laboratoire conventionnel. Les examens viscoélastiques (ROTEM ou TEG) fournissent des informations quant aux phases de la formation du caillot sanguin: initiation, propagation et amplification ainsi que sur la dégradation du caillot : fibrinolyse. Ils permettent d'explorer les voies intrinsèques et extrinsèques. Il est à noter que de plus en plus de publications qui comparent l'utilisation d'une méthode viscoélastique d'analyse avec un algorithme d'utilisation montrent que la quantité de produits sanguins labiles transfusés est diminuée (26, 27,28).

C'est après deux ans d'expérience d'utilisation du ROTEM au bloc opératoire en chirurgie cardiovasculaire électorale que nous avons développé et introduit un algorithme d'interprétation des résultats du ROTEM et un protocole de traitement basé sur les résultats du ROTEM (Figure 2).

Cette étude confirme que le fibrinogène est essentiel à l'élaboration d'un caillot solide et durable. Elle souligne l'importance du suivi du fibrinogène disponible dans le sang. En préopératoire déjà, les patients du groupe H présentaient une fermeté maximale du caillot (Maximum Clot Firmness MCF) et une amplitude (A) de caillot inférieures par rapport au groupe NH aux tests du ROTEM : FibTEM, EXTEM et APTM. Or le MCF et l'amplitude du caillot sanguin corrélaient le mieux avec la concentration de fibrinogène (34) La consommation en produits sanguins labiles et en concentrés hémostatiques était plus importante dans le groupe H ce qui corréla avec les résultats du ROTEM qui décrivent un caillot plus fragile dans le groupe H.

En fin d'intervention, l'utilisation du protocole de traitement basé sur les résultats du ROTEM a permis de corriger complètement la coagulopathie. L'application de cet algorithme a mené à une plus grande administration de fibrinogène, de PFC et de plaquettes dans le groupe H que dans le groupe NH. Pourtant la mortalité observée était moins importante que celle attendue dans les deux groupes (H et NH) et la dose de fibrinogène perfusée dans le

groupe H trois fois plus importante que dans le groupe NH n'était pas associée à une incidence accrue d'événements thromboemboliques..

Notre étude présente toutefois quelques limitations. Premièrement, il s'agit d'une étude observationnelle unicentrique faite dans un centre tertiaire de chirurgie cardiovasculaire. Elle représente une cohorte relativement petite (71 patients) et des chirurgies cardiovasculaires variées. Nos résultats ne peuvent donc être généralisés et doivent être reproduits dans d'autres centres.

Deuxièmement, nous n'avons pas validé l'efficacité de notre algorithme d'interprétation du ROTEM dans un autre centre avant de l'utiliser dans notre étude nous ne pouvons dès lors pas identifier le réel impact des interventions hémostatiques sur l'amélioration du devenir des patients. Néanmoins de plus en plus de publications confirment que l'implémentation d'algorithmes de traitement hémostatiques par le ROTEM et de protocoles de transfusions diminuent le besoin en transfusion.

Troisièmement, le ROTEM ne permet pas l'analyse directe de la fonction plaquettaire en présence d'antiagrégants. D'autres méthodes telles que l'Analyseur de Fonction Plaquettaire (PFA-100) ou encore l'Agrégométrie Plaquettaire à Electrodes Multiples (Multiplate Analyser) permettent une étude précise de la fonction plaquettaire et un traitement hémostatique plus ciblé de la fonction plaquettaire. Cet axe de traitement est particulièrement important vu qu'une grande partie des patients candidats à la chirurgie cardiovasculaire en urgence prennent ce type de médicament quotidiennement et que les antiagrégants plaquettaires sont prescrits en urgence dans le contexte d'ischémie cardiaque (24). L'adjonction d'analyses de la fonction plaquettaire est très probablement fort utile pour guider le traitement hémostatique (35,36).

Quatrièmement, nous n'avons pas détecté d'hyperfibrinolyse malgré le fait qu'elle soit connue et attendue dans le contexte de l'utilisation de la circulation extracorporelle car les patients qui subissent ce type d'intervention en urgence reçoivent systématiquement de l'acide tranexamique (un antifibrinolytique) en prévention.

Finalement, la faible incidence d'événements thromboemboliques dans le petit collectif de patients observés, ne permet pas d'affirmer l'absence certaine d'effet délétère de la correction intense des troubles de l'hémostase telle que nous l'avons pratiquée. Des études

sur de plus grands collectifs de patients, chez qui un traitement des troubles hémostatiques peropératoires basés sur le ROTEM a été appliqué, sont nécessaires pour donner des réponses pertinentes quant au risque de développer des événements thromboemboliques.

En conclusion, nous avons démontré que chez les patients qui subissent une chirurgie cardiovasculaire en urgence, l'utilisation du ROTEM et d'un algorithme d'interprétation permettent aux anesthésiologues de diagnostiquer des troubles de la coagulation et de les traiter précocement. Nous n'avons pas constaté d'augmentation de l'incidence d'évènements thromboemboliques ou ischémiques en postopératoire chez les patients H malgré l'administration plus importante de produits sanguins labiles et de produits hémostatiques par rapport aux patients NH.

Des études randomisées avec un effectif plus important sont cependant nécessaires afin de s'assurer de la sécurité en termes de complications à court et à moyen terme de l'administration d'agents hémostatiques en suivant les résultats des tests du ROTEM.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Murphy GJ, Barnaby C, Reeves BA, Rodgers CA, Rivzi, Culliford L, Angelini GD Increased Mortality, Postoperative Morbidity , and Cost After Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery *Circulation* 2007;116:2544-2552
- (2) Prato BS, Cox PM, Jr., O' Connor GT , Morton JR. Association of bacterial infection and red blood cell transfusion after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surgery*. 2002;73:138-42
- (3) Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove D, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006;34:1608-16
- (4) Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti Windecker S et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* sept 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv320
- (5) Steg PG, James SK, Atar D, Badano C, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619
- (6) O'Gara PT, Kshner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: e78-e140.
- (7) Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/ non ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update) : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:645-681

- (8) Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, Sisillo E. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22(6):814-22.
- (9) William S Stoney. Historical perspectives in cardiology . Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2009;119:2844-2853.
- (10) Siecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2011;113:1319-1333.
- (11) M Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS) *Intensive Care Medicine* 2012 Jan ;38(1):62-68
- (12) Görlinger K, Mergmann L, Dirkmann D. Coagulation management in patients undergoing mechanical circulatory support. *Best Pract Research Clin Anaesth* 2012;26:179-98.
- (13) Mortier E, Ongenaes M, De Baedermacker L, Herregods L, den Blauwen N, Van Aken J et al. In vitro evaluation of the effect of profound haemodilution with hydroxyethylstarch 6%, modified fluid gelatin 4% and dextran 40 10% on coagulation profile measured by thromboelastography *Anesthesiology* 1997 ;52 :1061-4
- (14) Chandler WL, Velan T. Secretion of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 during cardiopulmonary bypass. *Thromb Res* 2003;112:185-92
- (15) Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008;109:723-40.
- (16) Mittermayr M., Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, Oswald E, Bach C, Schnapka-Koepf M, Innerhofer P. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007 ;105 :905-17
- (17) Nielsen VG, Colloids decrease clot propagation and strength: role of factor XIII-fibrin polymer and thrombin-fibrinogen interactions. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:1163-71.
- (18) Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004;54:1221-8
- (19) Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma : a review of mechanisms . *J Trauma* 2008;65:748-54

- (20) Martini WZ, Holcomb JB, Acidosis and coagulopathy : the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs . *Ann Surg* . 2007 ;246 :831-5
- (21) Dekker SE, Viersen VA, Duvekot A, de JONG M, van den Brom CE, van de Ven PN, Schober P, Boer C. Lysis onset time as diagnostic rotational thromboelastometry parameter for fast detection of hyperfibrinolysis. *Anesthesiology*; 2014,121:89-97.
- (22) Weber CF, Gorlingen K, Meininger D, Herrmann E, Bongold T, Moritz A, Cohn L, Zacharowski K. Point of Care testing. A prospective , randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117:531-47
- (23) Murray D, Pennel B, Olson J. Variability of prothrombin time and activated partial thromboplastin time in the diagnosis of increased surgical bleeding. *Transfusion* 1999;39:56-62
- (24) Hunt BJ, Segal HC, Yacoub M. Guidelines for monitoring heparin by the activated clotting time when aprotinin is used during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104(1):211-2
- (25) Reed MJ, Nimmo AF, Mc Gee D, Manson L, Neffendorf AE, Moir L, Donaldson LS. Rotational thromboelastometry produces potentially clinical useful results within 10 min in bleeding emergency department patients: the DEUCE study. *Eur J Emerg Med* 2013,20:160-166.
- (26) Afshari A, Wikkelso A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Thromboelastography (TEG) or Thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane database Syst Rev*.2011;16:CD007871
- (27) Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin AM. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusion in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312-9
- (28) Koray AK, Isbir CS, Tetik S, Atalan N, Tekeli A, Aljodi M, Civelek A, Arsan S. thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg* 2009;24:404-410
- (29) Mishra PK, Thekkudan J, Sahajanandan R, Gravenor M, Lakshmanan S, Fayaz KM, Luckraz H. The role of point of care assessment of platelet function in predicting postoperative bleeding and transfusion requirement after coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth* 2015;18:45-51.(26)

- (30) Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NKJ. Effect of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma : descriptive systematic review. *Crit Care* 2014;18:518
- (31) Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY, Billeter A, Eismon J, Seifert B, Simmen HP, Spahn DR, Baulig W. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesth Analg* 2011;113:1003-12.
- (32) Karkouti K, Wijesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, Ghannam M, Yeo E, Djaiani G, Karski J. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2004;44:1453-6
- (33) Copeland GP, Jones D, Walters M: POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 1991;78(3):355-360
- (34) Dirkmann D, Görlinger K, Dusse F, Kottenberg E, Peters J. Early Thromboelastometric variables reliably predict maximum clot firmness in patients undergoing cardiac surgery: a step towards earlier decision making. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:594-603.
- (35) Nair P, Hoechter DJ, Buscher H, Venkathesh K, Whittam S, Joseph J, Jansz P. Prospective observational study of hemostatic alteration During adult extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) using point-of-care thromboelastometry and platelet aggregometry. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2015;29:288-96
- (36) Johansson PI, Solbeck S, Genet G, Stenballe J, Ostrowski SR. Coagulopathy and hemostatic monitoring in cardiac surgery : an update. *Scand Cardiovascular J* 2012;46:196-202

FIGURES

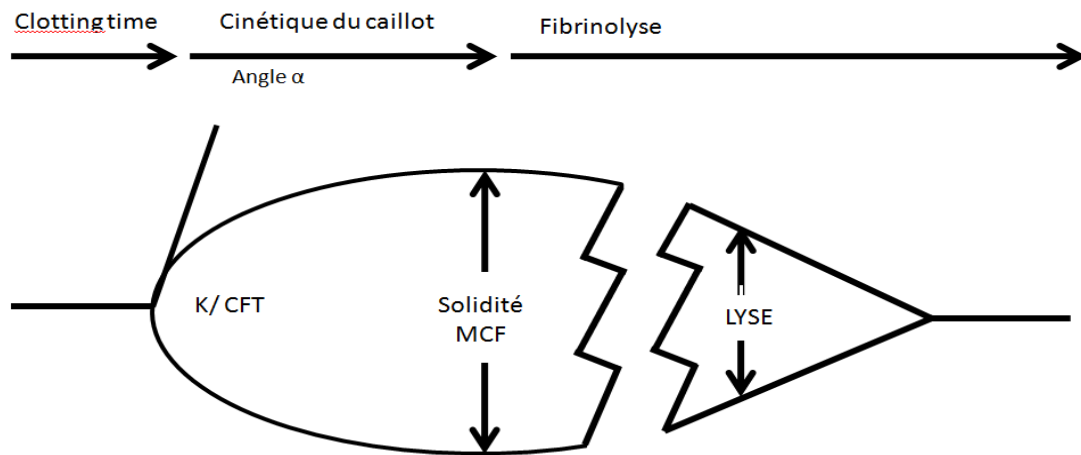


Figure 1

Dessin schématique des TEG et ROTEM indiquant les variables décrites :

R : Reaction Time

CT : Clotting time (Temps de Coagulation)

K et CFT : Clot Formation Time

Angle α

MCF : Maximum Clot firmness

D'après Pär I. Johansson, et Al Coagulopathy and hemostatic monitoring in cardiac surgery : An Update. Scand Cardiovasc Journal, 2012 ;46 :194-202

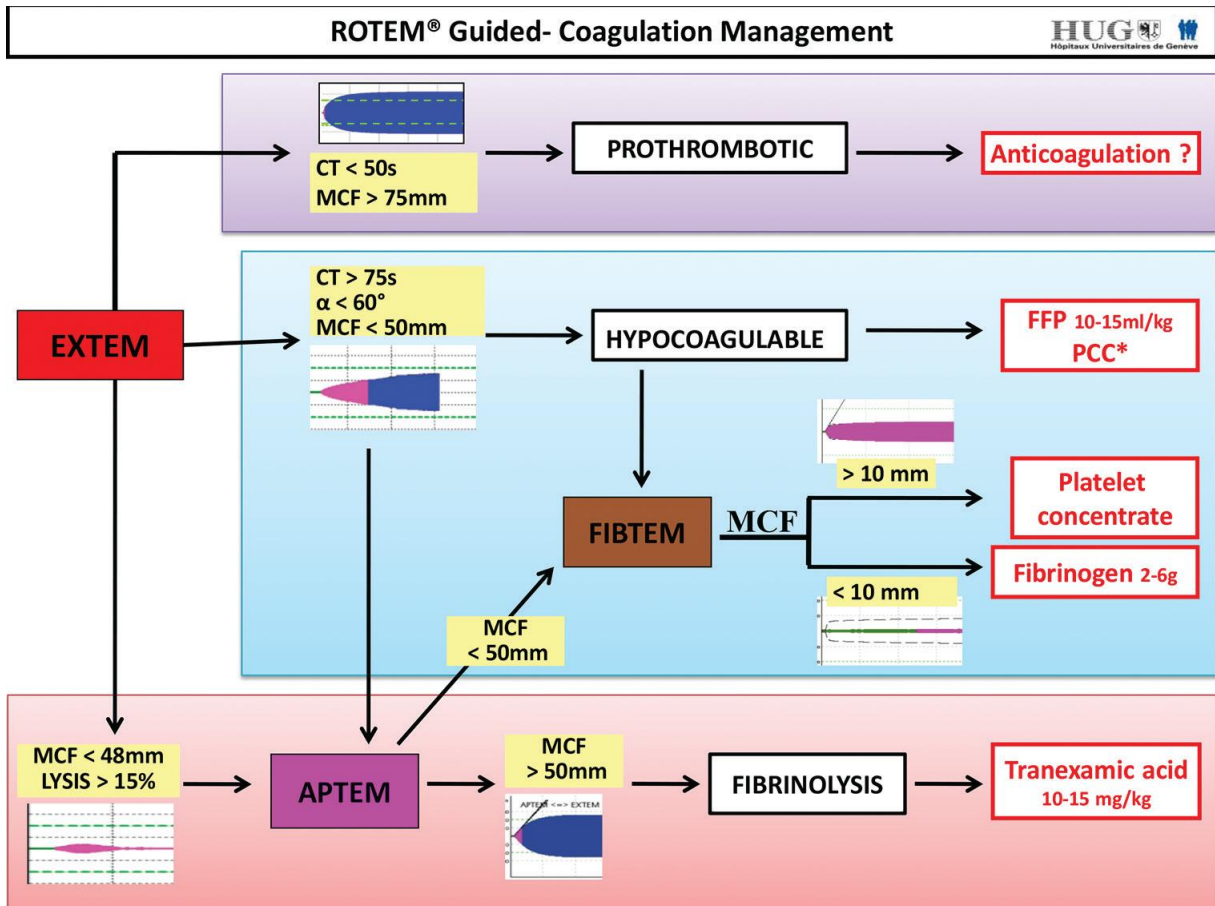


Figure 2

Algorithme de prise en charge periopératoire des troubles de la coagulation . Cibles thérapeutiques physiologiques : T>35,5°C, pH > 7,25, Lactate < 2,5mmol/L, Ca++ > 1,0 mmol/L, Hb > 70g/L, Fibrinogène > 1,5 g/L, Plaquettes > 50 000/ml.

Si l'état hypocoagulable perdure considérer Facteur XIII et / ou Facteur VII activé recombinant.

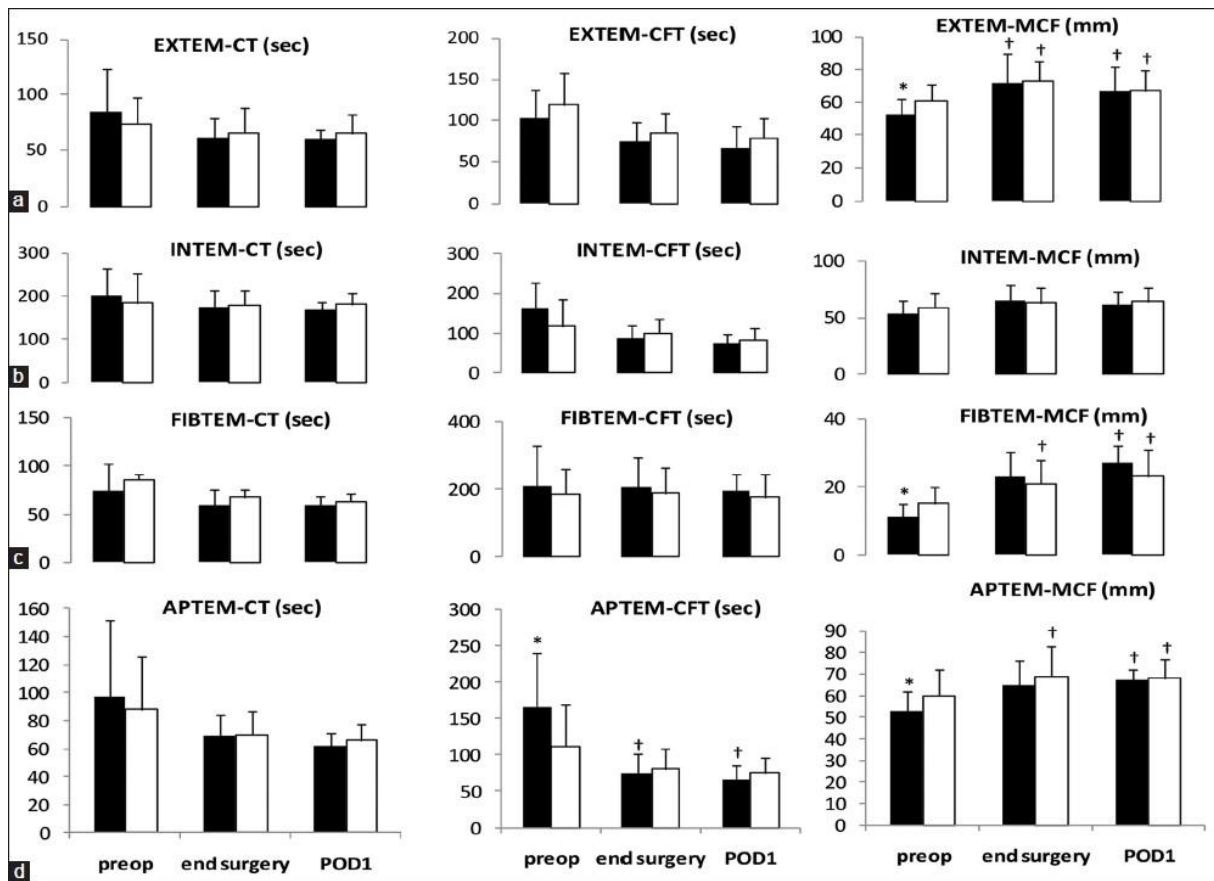


Figure 3 :

Suivi périopératoire des paramètres dérivés du ROTEM.

POD1 : J1 post opératoire (Post Operative Day 1)

TABLEAUX

Tableau 1 :

Caractéristiques cliniques et chirurgicales des patients à risque de saignement massif

| | >5 CE (n=31) | < 5 CE (n =40) | P |
|---|-----------------|-------------------|-------|
| Age (<i>n</i>) | 68 (14) | 63(14) | 0.076 |
| ASA score 3-4 (<i>n %</i>) | 25 (81) | 36 (90) | 0.872 |
| Co-morbidités (<i>n %</i>) | | | |
| Insuffisance rénale | 6 (19) | 10 (26) | 0.950 |
| Coronaropathie | 12 (39) | 15 (18) | 0.976 |
| Hypertension artérielle | 18 (58) | 23 (59) | 0.946 |
| Diabète | 4 (13) | 6 (15) | 0.927 |
| Arythmie | 7 (23) | 10 (25) | 0.965 |
| Hypercholestérolémie | 13 (42) | 12 (31) | 0.326 |
| Traitement préopératoire (<i>n %</i>) | | | |
| Aspirine | 15 (48) | 23 (59) | 0.480 |
| Clopidogrel | 8 (26) | 10 (26) | 1.000 |
| Antagoniste Vitamine K | 2 (6) | 6 (15) | 0.452 |
| HBPM | 3 (10) | 3 (8) | 0.919 |
| Héparine | 7 (23) | 17 (44) | 0.128 |
| Type de chirurgie (<i>n %</i>) | | | |
| Pontage coronarien | 9 (29) | 13 (33) | 0.988 |
| Chirurgie valvulaire cardiaque | 11 (35) | 8 (20) | 0.233 |
| Chirurgie cardiaque combinée | 2 (6) | 1 (3) | 0.791 |
| Dissection aortique | 4 (13) | 15 (38) | 0.040 |
| Reprise chirurgicale pour hémorragie | 9 (29) | 7 (18) | 0.386 |
| Durée de chirurgie (<i>min (n)</i>) | 294 (198) | 182 (96) | 0.006 |

(ASA : American Society of Anaesthesiology physical status classification ; CE : Culot Erythrocytaire ;

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

Tableau 2:**Administration peropératoire de fluides, produits sanguins labiles net agents pharmacologiques procoagulants en cours d'intervention cardiovasculaire urgente**

| | > 5 CE (n=31) | < 5 CE (n=40) | P |
|--------------------|------------------|------------------|---------|
| Cristalloïdes (ml) | 3908 | 3020 | 0.029 |
| Colloïdes (ml) | 245 | 171 | 0.434 |
| CE | | | |
| N patients (%) | 31 (100) | 29 (73) | 0.016 |
| Volume (ml) | 2577 | 570 | <0.01 |
| PFC | | | |
| N Patients (%) | 25 (81) | 17 (43) | 0.002 |
| Volume (ml) | 1612 | 378 | < 0.001 |
| CP | | | |
| N patients (%) | 26 (84) | 13(33) | <0.001 |
| Volume (ml) | 1.8 | 0.6 | <0.01 |
| Protamine Sulfate | | | |
| N patients (%) | 22 (71) | 15 (38) | 0.008 |
| Fibrinogène | | | |
| N patients (%) | 23 (74) | 15 (38) | 0.004 |
| Dose (g) | 3.7 | 1.2 | <0.001 |
| Ra FVII | | | |
| N patients (%) | 2 (6) | 2 (5) | 1.000 |
| Ac Aminocaproïque | | | |
| N patients (%) | 17 (55) | 18 (45) | 0.477 |
| Dose (mg) | 656 | 760 | 0.692 |

(CE: Culot Erythrocytaire; PFC : Plasma Frais Congelé ; CP : Concentré Plaquettaire ; RaFVII : Facteur VII activé Recombinant)

Tableau 3 :

Résultats des examens de laboratoire conventionnels effectués en préopératoire, en fin d'intervention et le lendemain de l'intervention (J1)

| | >5 CE (n=31) | < 5 CE (n=40) | P |
|-------------------------------------|-----------------|------------------|-------|
| Hémoglobine (N : 12-17 g/dl) | | | |
| Préopératoire | 10.9 (2.3) | 11.9 (2.8) | 0.096 |
| Postopératoire | 9.2 (1.5) | 9.0 (1.7) | 0.751 |
| J1 | 9.8 (1.0) | 9.9 (1.5) | 0.904 |
| Lactate (N : <2 mmol/L) | | | |
| Préopératoire | 2.0 (2.5) | 1.7 (2.3) | 0.716 |
| Postopératoire | 3.7 (2.9) | 1.8 (1.6) | 0.012 |
| J1 | 2.1 (1.1) | 2.0 (1.6) | 0.692 |
| INR (N : 0.9-1.2) | | | |
| Préopératoire | 1.2 (0.5) | 1.3 (0.7) | 0.768 |
| Postopératoire | 1.4 (0.2) | 1.5 (0.6) | 0.745 |
| J 1 | 1.5 (0.6) | 1.6 (0.8) | 0.915 |
| PTT (N :30-40 s) | | | |
| Préopératoire | 46 (22) | 59 (61) | 0.281 |
| Postopératoire | 65 (36) | 63 (41) | 0.741 |
| J 1 | 42 (29) | 57 (37) | 0.196 |
| Quick (N : 70-100%) | | | |
| Préopératoire | 79 (20) | 79 (22) | 0.906 |
| Postopératoire | 59 (17) | 61 (19) | 0.891 |
| J 1 | 84 (13) | 79 (17) | 0.541 |
| Fibrinogène (N :2-4 g/L) | | | |
| Préopératoire | 3.4 (1.4) | 4.5 (2.0) | 0.037 |
| Postopératoire | 1.9 (0.5) | 2.1 (1.5) | 0.679 |
| J 1 | 4.8 (1.5) | 4.5 (1.6) | 0.589 |
| Plaquette (N : 150-300 g/L) | | | |
| Préopératoire | 196 (98) | 193 (79) | 0.853 |
| Postopératoire | 70 (35) | 98 (59) | |
| J 1 | 128 (74) | 152 (76) | |

Tableau 4 :

Incidence des complications survenues chez les patients subissant une chirurgie cardiovasculaire en urgence.

| | >5 CE (n=31) | < 5CE (n=40) | p |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Durée séjour SI (j) | 9 (9) | 8 (10) | 0.497 |
| Durée séjour hospitalier (j) | 28 (21) | 21 (19) | 0.175 |
| Mortalité % | 7 (22.6) | 2 (5.1) | 0.036 |
| Perte sanguine (>800ml) (%) | 6 (19) | 5 (13) | 0.513 |
| Événement thromboembolique (%) | 2 (6) | 2 (5) | 1.000 |
| AVC (%) | 3 (10) | 0 (0) | 0.079 |
| Infarctus myocarde (%) | 3 (10) | 0 (0) | 0.079 |
| Décompensation cardiaque (%) | 7 (23) | 8 (21) | 1.000 |
| Arythmie (%) | 13 (42) | 13 (33) | 0.462 |
| SDRA (%) | 0(0) | 3 (8) | 0.251 |
| IRA (%) | 3 (10) | 0 (0) | 0.079 |
| Infection (%) | 7 (23) | 3 (8) | 0.092 |

(CE : Culot Erythrocytaire ; SI : Soins Intensifs ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe ; IRA : Insuffisance Rénale Aigüe)

PUBLICATION