

**Mémoire, y compris stage professionnalisant[BR]- Séminaires
méthodologiques intégratifs[BR]- mémoire " Impact de la gestion pré-opératoire
des anticoagulants oraux directs (AOD) sur la consommation péri-opératoire de
produits sanguins chez des patients anticoagulés au long cours et bénéficiant
d'une chirurgie cardiaque de l'adulte "**

Auteur : GUARIN, Claire

Promoteur(s) : Senard, Marc; Goffoy, Jonathan

Faculté : Faculté de Médecine

Diplôme : Master en sciences de la santé publique, à finalité spécialisée patient critique

Année académique : 2021-2022

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/15181>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Impact de la gestion pré-opératoire des anticoagulants oraux directs (AOD) sur la consommation péri-opératoire de produits sanguins chez des patients anticoagulés au long cours et bénéficiant d'une chirurgie cardiaque de l'adulte.

Mémoire présenté par **Claire GUARIN**
en vue de l'obtention du grade de
Master en sciences de la santé publique
Finalité spécialisée en patient critique
Option perfusion

Année académique 2021-2022

Impact de la gestion pré-opératoire des anticoagulants oraux directs (AOD) sur la consommation péri-opératoire de produits sanguins chez des patients anticoagulés au long cours et bénéficiant d'une chirurgie cardiaque de l'adulte.

Mémoire présenté par **Claire GUARIN**
en vue de l'obtention du grade de
Master en sciences de la santé publique
Finalité spécialisée en patient critique
Option perfusion
Promoteur: Pr. **Marc SENARD**
Co-promoteur: Mr. **Jonathan GOFFOY**

Année académique 2021-2022

Remerciements

Je remercie mon promoteur, Monsieur le Professeur Marc Senard (anesthésiste-réanimateur) pour m'avoir intégré dans ce projet d'étude et de réaliser ces recherches. Merci pour votre disponibilité et votre expertise tout au long de ce travail.

Je remercie mon co-promoteur, Monsieur Jonathan Goffoy (perfusionniste) pour son soutien, et ses encouragements durant la réalisation de ce mémoire.

Je remercie, Monsieur le Professeur Grégory Hans (anesthésiste-réanimateur), pour son expertise statistique qui a été d'une grande aide.

Je remercie, Monsieur le Docteur Marc Lagny (chef de l'équipe des perfusionnistes), ta bienveillance a été un soutien dans la réalisation de ce travail. Je te remercie pour tes nombreux conseils.

Je remercie l'ensemble de mes collègues pour leurs présences et leurs marques de soutien.

Enfin, merci à tous mes proches de m'avoir épaulé dans cette aventure.

Liste des abréviations

AFMPS : Agence Fédérale des Médicaments et de Produits de Santé

AODs: Anticoagulant oraux directs

AT: Antithrombine

AVC : Accident vasculaire cérébral

AIT : Accident ischémique transitoire

AVK : Anti-vitamine K

CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

CE : Concentré érythrocytaire

CEC : Circulation extra-corporelle

CHU de Liège : Centre Hospitalier Universitaire de Liège

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)

EER : Épuration extra-rénale

FA : Fibrillation auriculaire

FIIa : Facteur II activé ou prothrombine

FXa : Facteur X activé

GIHP : Groupe Francophone d'Intérêt pour l'Hémostase Péri-opératoire

GR : Globules Rouges

Hb : Hémoglobine

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HNF : Héparine non-fractionnée

IV : Intraveineux

IQVIA : (Anciennement Quintiles et IMS Health), multinationale experte des données de santé.

MTVE : Maladie thromboembolique veineuse

NYHA : Classification de la New York Heart Association

PFC : Plasma frais congelé

RLG : Récupérateur laveur de globules

UGR : Unité de globules rouges

UDPB (Universal Definition of Perioperative Bleeding) : Définition universelle des saignements péri-opératoires

USI : Unité de soins intensifs

Table des matières

1. Introduction	1
1.1. L'anticoagulation	1
1.2. Les anticoagulants oraux directs (AODs)	1
1.3. La gestion des AODs	3
1.3.1. Les antagonistes	3
1.3.2. Le Cytosorb®	5
1.3.3. L'implémentation de recommandations	6
1.4. Les saignements et les besoins transfusionnels en chirurgie cardiaque	7
1.5. Les enjeux	9
2. Question de recherche	10
2.1. Question de recherche	10
2.2. Objectifs	10
2.3. Hypothèse	10
3. Matériel et méthode	10
3.1. Type d'étude	10
3.2. Population et méthode d'échantillonnage	11
3.2.1. Critères de l'échantillon	11
3.2.2. Flow chart	11
3.3. Sélection des données étudiées	13
3.3.1. Les variables pré-opératoires	13
3.3.2. Les variables per-opératoires	13
3.3.3. Les variables post-opératoires	14
3.4. Organisation l'étude	15
3.4.1. Planification des tâches	15
3.4.2. Outils et collecte des données	15
3.4.3. Traitement des données et méthode d'analyse	15
3.4.4. Contrôle qualité	16
3.5. Aspects réglementaires	16
3.5.1. Comité d'éthique	16
3.5.2. Vie privée et protection des données	17
4. Résultats	17
4.1. Caractéristiques des populations étudiées	17
4.2. Analyse des saignements et de la consommation de produits sanguins	20
4.3. Analyse de l'évolution post-opératoire	22
5. Discussion	24
5.1. Étude	24
5.2. Problématique des AODs	24
5.3. Caractéristiques démographiques et comorbidités	24

5.4. Impact des recommandations GIHP sur les complications hémorragiques	25
5.4.1. Saignements	25
5.4.1.1. En période per-opératoire	25
5.4.1.2. En période post-opératoire	26
5.4.2. Données transfusionnelles	27
5.4.3. L'hémoglobine	29
5.5. Impact des recommandation GIHP sur les complications thrombo-emboliques	30
5.5.1. Le relais d'héparine préopératoire	30
5.6. Impact des recommandations GIHP – évolution post-opératoire	31
5.7. Limites et biais	32
6. Conclusion	33
7. Bibliographie	35
8. Annexes	42

Résumé

Contexte : Les anticoagulants oraux direct (AODs), arrivés il y a 15 ans sur le marché pharmaceutique, ont progressivement remplacés les anticoagulants traditionnels (AVK), et sont actuellement largement utilisés. En chirurgie cardiaque où le risque hémorragique est prépondérant, la gestion de l'anticoagulation pré-opératoire est une préoccupation majeure. Son inadéquation a un impact direct sur les saignements, les besoins transfusionnels et le pronostic post-opératoire des patients. Afin de sécuriser leurs managements, des recommandations sur les AODs sont successivement apparues. Cependant, il persiste toujours des lacunes en terme d'évaluation et de conduite à tenir en chirurgie cardiaque.

Méthode : Plusieurs recommandations sur les AODs, éditées par le Groupe Francophone d'Intérêt pour l'Hémostase Péri-opératoire (GIHP) appliquées au CHU de Liège, ont été évaluées dans une étude rétrospective, entre avril 2013 et janvier 2021. Un collectif de deux-cent-cinquante-neuf patients a été réparti dans deux groupes suivant le type de recommandation GIHP reçue. L'incidence des saignements, des complications thromboemboliques et la consommation de produits sanguins ont été mesurées, permettant d'étudier le retentissement des différents managements des AODs en pré-opératoire.

Résultats : Nos analyses relatives aux saignements ne mettent pas en évidence de différence significative entre les deux groupes. Concernant la consommation de globules rouges (GR), nous observons une différence uniquement durant la période per-opératoire GIHP1 (16.1 % versus 5.4 %) (p -valeur=0.019). Cependant, le groupe GIHP1 présente une proportion de patients anémiques plus importante (34 % versus 19 %). Cette caractéristique clinique expose les patients à un plus grand risque transfusionnel de GR. L'analyse du risque thromboemboliques ne permet pas de détecter de différence dans l'incidence d'évènements ischémiques dans aucun des deux groupes GIHP.

Conclusion : Concernant l'incidence des complications hémorragiques, thromboemboliques (TE) et l'évolution post-opératoire chez les opérés cardiaques, notre étude ne démontre pas de différence entre les deux gestions des AODs analysées. L'anémie pré-opératoire se révèle être un facteur influençant la consommation de GR durant la période per-opératoire.

Mot-clés : AOD, chirurgie cardiaque, saignement, transfusion.

Abstract

Context : Direct oral anticoagulants (DOACs), which arrived on the pharmaceutical market 15 years ago, have gradually replaced traditional anticoagulants (AVK), and they are currently widely used. In cardiac surgery where the hemorrhagic risk is preponderant, the management of preoperative anticoagulation is a major concern. Its inadequacy has a direct impact on bleeding, transfusion requirements and post-operative prognosis of patients. To secure their management, recommendations on DOACs have successively appeared. However, there are still shortcomings (in terms) of evaluation and management in cardiac surgery.

Method : Several recommendations on DOACs, published by the Francophone Interest Group for Peri-Operative Hemostasis (GIHP) applied to the University Hospital of Liège, were evaluated in a retrospective study, between April 2013 and January 2021. A group of two- One hundred and fifty-nine patients were divided into two groups depending on the type of GIHP recommendation received. The incidence of bleeding, thromboembolic complications and the consumption of blood products were measured, making it possible to study the impact of the various preoperative managements.

Results : Our bleeding analyzes did not show any significant difference between the two groups. Concerning the consumption of red blood cells (RBC), we observe a difference only during the GIHP1 intraoperative period (16.1% versus 5.4%) (p -value=0.019). However, the GIHP1 group presents a higher proportion of anemic patients (34% versus 19%). This clinical feature exposes patients to a greater risk of RBC transfusion. The analysis of the thromboembolic risk does not make it possible to detect any difference in the incidence of ischemic events in either of the two GIHP groups.

Conclusion : Concerning the incidence of hemorrhagic and thromboembolic (TE) complications and postoperative evolution in heart surgery patients, our study does not show any difference between the two managements of DOACs analyzed. Preoperative anemia appears to be a factor influencing RBC consumption during the intraoperative period.

Key-words : DOAC, cardiac surgery, bleeding, transfusion.

1. Introduction

1.1. L'anticoagulation

Jusqu'en 2008, les médicaments anticoagulants oraux prescrits au long cours appartiennent à la classe des antagonistes de la vitamine K (AVK). Ils sont prescrits le plus souvent en relais de l'héparine non fractionnée (HNF), de dérivés hépariniques de bas poids moléculaire (HBPM) ou du Fondaparinux (penta saccharide de synthèse).

Les HNF, les HBPM et le Fondaparinux sont des anticoagulants indirects. Ils augmentent l'affinité de l'antithrombine (AT) pour le facteur Xa (FXa) et/ou la thrombine.

Les AVK sont des inhibiteurs de l'enzyme « vitamine K époxyde réductase » responsable de la régénération de la vitamine K, elle-même participant à la maturation des facteurs de coagulation vitamine K-dépendant (II, VII, IX, X à l'action procoagulante) et des protéines C et S (action anticoagulante).

L'effet anticoagulant des AVK peut être neutralisé, en cas de surdosage, par administration de vitamine K per os ou en intra-veineux (IV) et/ou de concentré de complexe prothrombinique (Ex : Cofact®).

Bien que la gestion des AVK soit connue et maîtrisée, ces médicaments offrent de multiples désavantages. Les AVK possèdent une marge thérapeutique étroite et une grande variabilité inter et intra-personnelle. Les patients doivent adapter leur posologie à un monitoring biologique régulier, pour rester dans des cibles thérapeutiques.

Depuis longtemps, le souhait de disposer de médicaments avec un emploi simplifié et une efficacité équivalente aux anticoagulants existants était présent, (Meyer et al. 2011).

Dès 2008, le marché pharmaceutique s'est doté de nouvelles molécules qualifiées de « Anticoagulants Oraux Directs » (AODs).

1.2. Les anticoagulants oraux directs (AODs)

Les molécules commercialisées actuellement en Belgique sont au nombre de 4 : *Pradaxa*® (dabigatran), *Xarelto*® (rivaroxaban), *Eliquis*® (apixaban) et plus récemment *Lixiana*® (edoxaban).

Les AODs interviennent à différents niveaux de la cascade de la coagulation (**Figure 1**)

Ils agissent comme des inhibiteurs directs, réversibles, et sélectifs:

- Soit du Facteur Xa (FXa) et comportent la dénomination commune « xaban »,
- Soit du Facteur IIa (FIIa) ou la thrombine, et nommé dabigatran.

Selon Stebelki et al. 2014, les AODs offrent par rapport aux AVK les avantages suivants:

- Un délai d'action plus rapide
- Une demi-vie plus courte
- Une pharmacocinétique plus prévisible
- Une posologie fixe sans nécessité de surveillance biologique.

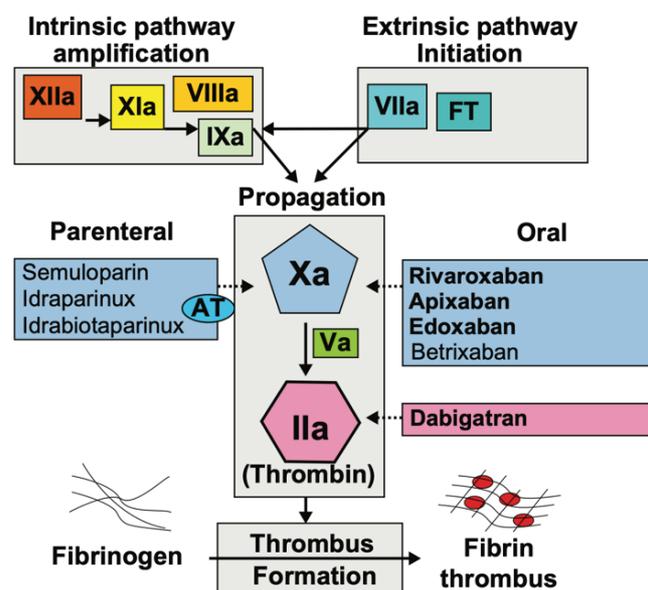


Figure 1: AOD et leurs cibles dans la cascade de la coagulation (Gómez-Outes et al. 2013)

La mise sur le marché des AODs a considérablement modifié la gestion des traitements anticoagulants au long cours des patients.

Leur utilisation est très fréquente lorsqu'un risque thrombo-embolique est présent. C'est le cas pour le patient qui présente une pathologie de Fibrillation Atriale (FA). Cette arythmie cardiaque peut se compliquer par la formation de thrombus. C'est d'ailleurs une des premières complications de cette situation arythmique, (Omae et al. 2019).

En France, Gabet et al. 2019, montrent que l'incidence de la FA traitée par AODs a augmenté de façon importante entre 2010 et 2016. Selon les résultats de son étude : « En 2016, parmi les 421 453 patients ayant eu une première délivrance d'AOD, on estime à 210 131 ceux traités

pour une FA (...) L'incidence a augmenté de plus de 30 % quels que soient le sexe et l'âge entre 2010 et 2016 ».

Face à l'élargissement de la prescription des AODs, il est logique de constater que la proportion de patients référés à la chirurgie et bénéficiant d'un tel traitement, augmente d'année en année. Chaque année 10 à 15% des patients traités par anticoagulants nécessitent une chirurgie ou un acte invasif, (Albaladejo et al. 2017).

La prescription simplifiée pour le médecin et la compliance peu contraignante pour le patient ne doivent pas faire oublier les risques du traitement. L'utilisation des anticoagulants oraux directs par les patients majore significativement le risque hémorragique. Celui-ci est particulièrement présent lors de traumatismes ou de gestes invasifs urgents, en cas de non-interruption adéquate du traitement. Ce risque hémorragique est d'autant plus présent lors d'une chirurgie cardio-thoracique avec circulation extracorporelle (CEC). Ce type de patient représente un groupe où le risque hémorragique est considéré comme particulièrement élevé. (Heidbuchel et al. 2017), (Boer et al. 2018)

«Un acte invasif à risque hémorragique élevé est défini, comme un geste qui ne peut être raisonnablement réalisé en présence d'anticoagulant», (Douketis et al. 2012). Pour cette classe d'actes à risques hémorragiques majeurs, la conduite vise à réaliser une fenêtre thérapeutique (tant pour les AODs que pour les AVK). L'objectif poursuivi est que l'hémostase réalisée lors du geste chirurgical soit optimale, (Shaw et al. 2017), (Erdoes et al. 2018).

1.3. La gestion des AODs

Différentes approches sont possibles pour contrer les effets anticoagulants des AODs, quand la situation clinique du patient le nécessite.

1.3.1. Les antagonistes

La disponibilité et l'utilisation d'un antagoniste permet de neutraliser l'action de la molécule anticoagulante.

Le Praxbind®/idarucizumab permet une antagonisation spécifique et rapide du Pradaxa®/dabigatran. Il s'agit d'un anticorps monoclonal utilisé comme un antidote

spécifique pour la classe des inhibiteurs de la thrombine. Il est uniquement réservé aux seuls cas d'urgences comme une intervention chirurgicale urgente et/ou une hémorragie non contrôlée. Son coût est onéreux, il s'élève à 2687€/patient (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique 2022 (CBIP)). De plus, une réinjection à 24h de l'antagoniste est parfois nécessaire. Ce phénomène semble lié à une redistribution du Pradaxa® dans l'organisme, (Hegemann et al. 2018).

Tout récemment l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a donné une autorisation conditionnelle pour un autre antidote, l'Ondexxya®/andexnat alfa. Il s'agit d'une protéine recombinante qui est un agent de réversion compétitif spécifique des inhibiteurs du FXa. Toutefois, il y a encore peu de données pour ce nouvel antidote.

L'EMA et l'Agence Fédérale des Médicaments et de Produits de Santé (AFMPS) ont émis des indications précises quant à son emploi:

- La réversion des effets anticoagulants du Xarelto® et de l'Eliquis® (pas pour le Lixiana® par manque de données disponibles).
- Le traitement d'une hémorragie incontrôlée ou menaçant le pronostic vital (pas d'utilisation en cas de chirurgie urgence).

L'Ondexxya®/andexnat alfa inhibe tous les anticoagulants inhibiteurs du FXa.

Il induit également une résistance à l'héparine non-fractionnée. Les effets sont comparables à ceux de la protamine, (Maneno et al. 2021).

Cette antagoniste ne doit donc pas être utilisé pour des patients nécessitant une héparinisation pour CEC ou des procédures interventionnelles. (Levy et al. 2021)

Toutefois, en Belgique l'Ondexxya® n'est pas encore commercialisé. La molécule est actuellement soumise à une étude clinique menée par l'AFMPS. D'autres molécules sont en cours d'études comme : la g-thrombine S195A (forme mutée de thrombine), la GDFXa-a₂M (complexe leurre pour les xabans) et l'aripazine, (Jourdi et al. 2019).

1.3.2. Le Cytosorb®

Le Cytosorb® est un dispositif d'épuration sanguine extracorporelle. Il est constitué d'une cartouche remplie de billes de polymères, capables d'adsorber des molécules (médicaments ou toxines) de 5 à 60 kDA. Ce système nécessite l'utilisation simultanée d'un dispositif d'Épuration Extra-Rénale (EER) ou de CEC (**Figure 2**). Dans le cadre de la CEC, ce sont les perfusionnistes qui gèrent ce dispositif sous la supervision de l'anesthésiste.

Récemment, le champs d'applications du Cytosorb® a été élargi à la neutralisation de deux AODs : le Xarelto® puis l'Éliquis®. Ce type de situation peut se rencontrer pour un patient candidat à la chirurgie cardiaque urgente, n'ayant pas arrêté son traitement par un xaban, (Hassan et al. 2019).

Le prix du Cytosorb® est assez élevé (prix TVAC 2022 : 1208,79€). Cette alternative doit être réservée aux situations où la chirurgie cardiaque ne peut pas être retardée.

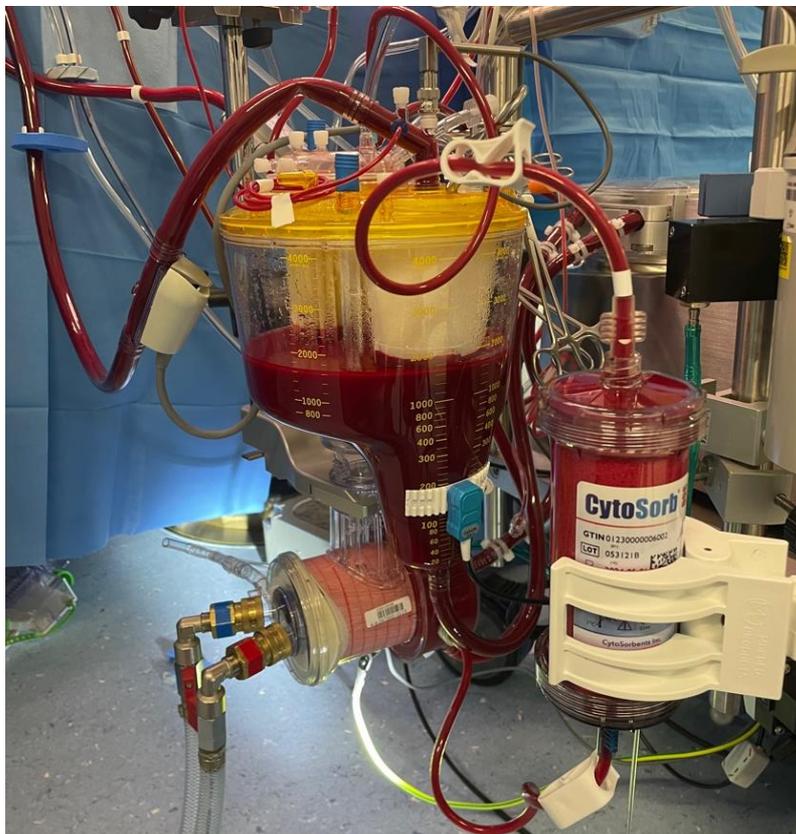


Figure 2 : Le Cytosorb® inclus dans un circuit de CEC (CHU de Liège).

1.3.3. L'implémentation de recommandations

Parallèlement à la problématique de l'utilisation des AODs, de nombreux groupements professionnels ont émis des propositions, concernant une gestion spécifique de ces anticoagulants, avant une chirurgie ou un acte invasif électif.

C'est par exemple le cas du Groupe Francophone d'Intérêt pour l'Hémostase péri-opératoire (GIHP), satellite de la société française d'anesthésie-réanimation, qui a formulé rapidement des premières recommandations en 2011 (GIPH 2011), (Sié et al. 2011).

Ces premières recommandations en 2011, ont tout d'abord eu pour projet de sécuriser et standardiser la gestion péri-opératoire des AODs. Leurs buts étaient de réduire le risque hémorragique péri-opératoire sans majorer le risque thrombo-embolique, pour des patients traités au long cours par AODs.

Un large retour d'expérience continu a permis au GIHP de faire évoluer les recommandations, en même temps que l'expérience clinique accumulée, (Pernod et al. 2013).

Par conséquent, après plusieurs années d'application du « GIHP 2011 » et de retour d'expériences cliniques avec les AODs, certains registres ont été publiés. Ils ont démontré une augmentation du risque hémorragique, sans avantage sur le risque thromboembolique, lors d'un relais des AODs par des héparines (qu'ils s'agissent d'HNF ou d'HBPM), (Siegal et al. 2012), (Beyer-Westendorf et al. 2014), (Douketis et al. 2015).

À partir de septembre 2015, une révision des premières recommandations « GIHP 2011 » a été proposée, afin de réduire le risque hémorragiques évoqué, (Albaladejo et al. 2016).

Dans cette révision « GIHP 2015 », le changement majeur est la suppression de l'usage du relais préopératoire par HBPM, associé à une réduction du délai d'arrêt de l'AOD.

Au départ, ce relais par HBPM avait été instauré par analogie à la routine de gestion des AVK en préopératoire.

En comparaison, les deux recommandations énoncées par le GIHP peuvent se formuler comme suit (**Annexe 1**)

- GIHP de 2011 (GIPH1) : Par la présence d'un arrêt plus précoce (ou long) de l'AOD, **associé à un relais par HBPM.**
- GIHP de 2015 (GIPH2) : Par la présence d'un arrêt plus tardif (ou court) de l'AOD, et **l'absence de relais par HBPM.**

En l'absence d'antidote, en cas d'hémorragie grave, des concentrés de facteurs de coagulation peuvent être administrés (concentrés de complexes prothrombiniques 4 facteurs), (CBIP 2022).

Quant à la place des tests de coagulation de routine chez les patients sous AOD bénéficiant d'une chirurgie cardiaque élective, ils ne sont pas recommandés, à moins qu'il existe des facteurs susceptibles d'augmenter le risque de saignement (par exemple : une insuffisance rénale ou hépatique), (Erdoes et al. 2018).

1.4. Les saignements et les besoins transfusionnels en chirurgie cardiaque

La chirurgie cardiaque et/ou de l'aorte expose les patients à des risques hémorragiques élevés. Pour les équipes médicales impliquées dans de telles chirurgies, la réduction des saignements péri-opératoires et de la consommation de produits sanguins homologues sont des objectifs importants.

Les mécanismes de ces saignements sont, en outre, multiples et complexes. La chirurgie cardiaque associée à une CEC est, entre autres, responsable de l'apparition d'une coagulopathie et d'une hyperfibrinolyse iatrogènes.

En plus de l'hémodilution et de l'anticoagulation prophylactique inhérente à la CEC, une activation de la coagulation se produit au contact du circuit, entraînant une consommation de plaquettes et de facteurs de coagulation. À la fin de la procédure, les concentrations de fibrinogène diminuent et la génération de thrombine peut également être perturbée, (Fang et al. 2020).

Même si au cours des dernières décennies, l'élaboration de diverses stratégies a permis de limiter ces effets, les altérations de l'hémostase entraînent couramment des saignements excessifs.

Dès lors, la gestion des anticoagulants est une difficulté supplémentaire, dans la prise en charge des patients de chirurgie cardiaque.

L'incrément des AODs ajoute, encore, un nouveau défi en terme de management et de risque hémorragique.

Selon Hassan et al. 2018, le risque de saignement causé par les AOD s'ajoute généralement, au saignement spécifique de la chirurgie cardiaque.

Pour Dyke et al. 2014, les saignements peuvent être insignifiants et ne pas nécessiter de traitement ou peuvent être graves et mettre la vie en danger.

Par conséquent, l'identification, la mesure (**Annexe 7**), et la gestion appropriée des saignements en chirurgie cardiaque est primordial, afin de minimiser leurs retentissements.

Conjointement, la gestion du capital sanguin est un autre élément important, dans le but limiter la déplétion sanguine et le recours à la transfusion homologue, (**Annexe 9**).

En dépit des méthodes mises en place, la transfusion de sang homologue garde une place considérable en chirurgie cardiaque.

Parmi les plus grands receveurs de transfusion de globules rouges figurent les patients subissant une chirurgie cardiaque, (Mazer et al. 2017).

Au Royaume-Uni, les patients de chirurgie cardiaque consomment 10 % de l'approvisionnement en sang du National Blood Service, (Besser et al. 2015).

Or, une consommation de produits sanguins homologues expose les patients opérés cardiaques à des complications supplémentaires.

Des études observationnelles suggèrent que la transfusion est nocive après une chirurgie cardiaque. Plusieurs associations ont été observées entre transfusion et infection, faible débit cardiaque, lésion rénale aiguë et décès, (Koch et al. 2006), (Karkouti et al. 2011).

Des complications ont pu être associées même pour des transfusions de faible volume, le risque augmentant avec chaque unité transfusée, (Khan et al. 2017), (LaPar et al. 2013).

Afin de rationaliser l'utilisation des produits sanguins, le choix d'une politique transfusionnelle restrictive est à considérer en premier lieu, néanmoins elle doit être en accord avec la situation clinique du patient .

Pour Murphy et al. 2007, la transfusion de globules rouges peut être à la fois bénéfique et néfaste. Pour éclairer les décisions concernant la transfusion, ils proposent de chercher à quantifier les associations de la transfusion avec les résultats cliniques et le coût chez les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque.

1.5. Les enjeux

Ces derniers temps, les AODs ont pris une place importante sur le marché des anticoagulants, en termes d'indications et de consommation.

Depuis plusieurs années, certains AODs figurent dans la liste des 10 médicaments les plus vendus à l'échelle mondiale. En 2020, l'apixaban (Eliquis®) et le rivaroxaban (Xarelto®) se tenaient respectivement à la 2^{ème} et la 4^{ème} place des médicaments les plus vendus dans le monde (source IQVIA, (**Annexe 6**)).

En Belgique, selon les calculs de l'INAMI, les AODs sont actuellement utilisés dans la majorité des traitements anticoagulants. La proportion est de 69 % pour les AODs, contre 21% pour les héparines et 10% pour les antagonistes de la vitamine K, (CBIP 2022).

Il y a également, un élargissement des indications, comme pour le Rivaroxaban (Xarelto®). En Europe, et en Belgique depuis le 08/10/2019 : « *Le Rivaroxaban peut être co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), pour le traitement des patients atteints d'une maladie coronarienne (MC) à haut risque d'événements ischémiques* », (source AFMS (www.afmps.be)).

Selon Stebelski et al. 2014, le succès croissant des AOD met l'ensemble des praticiens face à de nouveaux défis. Notamment lors de la prise en charge de ces patients pour une chirurgie élective/urgente ou lors d'une complication hémorragique sévère.

2. Question de recherche

2.1. Question de recherche

Quels sont les impacts de la gestion des AODs en pré-opératoire, sur l'apparition des évènements hémorragiques et ischémiques en péri et post-opératoire, chez les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque et/ou de l'aorte avec une CEC ?

2.2. Objectifs

Les objectifs sont d'évaluer, pour des patients référés à une chirurgie cardiaque et/ou de l'aorte avec CEC, l'impact clinique des différentes propositions de gestion de l'anticoagulation des AODs, durant les périodes péri et postopératoires :

- Sur les saignements (les besoins transfusionnels, le volume de sang épanché, etc...).
- Sur les évènements ischémiques (accident ischémique transitoire (AIT), accident vasculaire cérébral (AVC), ischémie myocardique, ischémie mésentérique, etc...).
- L'évolution postopératoire.

Un autre objectif spécifique, est de mesurer l'adéquation des recommandations de gestion des AODs, utilisées chez les patients de chirurgie cardiaque, au Centre Hospitalier Universitaire de Liège (CHU de Liège).

2.3. Hypothèse

Par rapport aux anciennes recommandations (GIHP 1 - 2011), les nouvelles recommandations sur la gestion des AODs en préopératoire (GIHP 2- 2015) entraineraient moins de saignements en post-opératoire, sans majoration des évènements ischémiques ni altération de l'évolution post-opératoire.

3. Matériel et méthode

3.1. Type d'étude

L'étude est d'analyse rétrospective, monocentrique et non interventionnelle.

Elle concerne un échantillon de patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque et/ou de l'aorte, au Centre Hospitalier Universitaire de Liège (CHU de Liège).

La période d'inclusion de l'étude est du 29 avril 2013 au 29 janvier 2021.

3.2. Population et méthode d'échantillonnage

3.2.1. Critères de l'échantillon

Critères d'inclusion :

- Patients bénéficiant d'une anticoagulation au long court par AOD (*Pradaxa*[®], *Xarelto*[®], *Eliquis*[®], *Lixiana*[®]).
- Patients âgés de plus de 18 ans.
- Patients opérés d'une chirurgie cardiaque et ou aortique, avec une CEC.
- Période concernée du 29 avril 2013 au 29 janvier 2021.

Critères d'exclusion :

- La prise d'anticoagulant autre qu'un AOD en période préopératoire.
- La notion de chirurgie urgente (les recommandations n'ont pas pu être appliquées correctement)
- Un arrêt préopératoire de l'AOD trop tardif (inférieur à 3 jours).

3.2.2. Flow chart

Parmi **291** patients sous AODs ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque/et ou aortique avec CEC, entre le 29 avril 2013 et le 29 janvier 2021, **259** ont été repris dans l'analyse statistique de l'étude, (**Figure 3**).

En analysant les données :

- **12** patients ont été exclus en raison d'un arrêt trop tardif de l'anticoagulant,
- **15** patients ont été exclus en raison d'une chirurgie non-élective,
- **5** patients ont été exclus car ils étaient hors recommandations du GIHP.

Deux groupes de patients ont été constitués, selon les critères de gestion d'arrêt de l'AOD en pré-opératoire, (**Figure 4**).

Critères :

- **Recommandations GIHP 1** – Arrêt de l'AOD et **présence d'un relais** d'héparine de bas poids moléculaire en préopératoire.
- **Recommandations GIHP 2** – Arrêt de l'AOD et **absence d'un relais** d'héparine de bas poids moléculaire en préopératoire.

Constitution de l'échantillon :

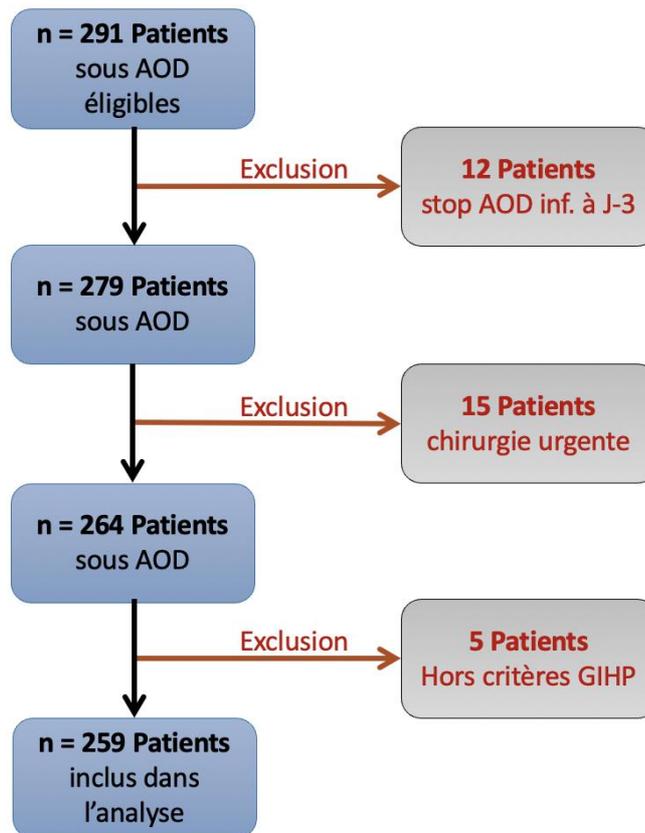


Figure 3 : Diagramme de flux des patients de l'étude.

Répartition en groupes :

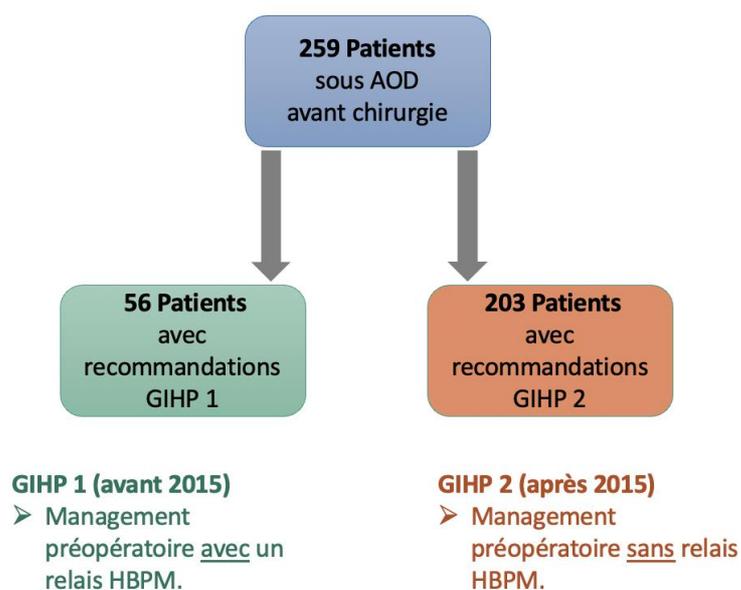


Figure 4 : Diagramme de la répartition des groupes.

3.3. Sélection des données étudiées

L'étude vise à évaluer l'efficacité de la gestion des AODs, en collectant des variables identiques et en utilisant des critères communs pour les analyser :

3.3.1. Les variables pré-opératoires :

- Le statut du patient :
 - Les caractéristiques démographiques et biologiques,
 - La prise d'anti-agrégants plaquettaires,
 - Les co-morbidités,
 - L'état critique préopératoire (ventilation mécanique, inotrope(s), contre-pulsion intra-aortique, massage cardiaque).
- Les données cardiologiques :
 - Le statut fonctionnel (selon la classification de la « New York Heart Association » (NYHA),
 - La notion d'endocardite sous antibiotique au moment de la chirurgie,
 - L'infarctus myocardique récent (< 90 jours),
 - L'antécédent de chirurgie cardiaque et/ou de l'aorte.

3.3.2. Les variables per-opératoires :

- Les données concernant la procédure chirurgicale :
 - Le type d'abord chirurgical,
 - Le type et le nombre de procédure(s),
 - La circulation extracorporelle.
- Les données hémorragiques péri-opératoires :
 - Le volume de sang récupéré par le récupérateur laveur de globules (RLG) en millilitre (mL),
 - Le volume de sang épanché en mL à la sortie de la salle d'opération (volume de drainage médiastinal),
 - Le recours à la transfusion de produits sanguins labiles (Concentré érythrocytaire (CE), Plaquettes, Plasma frais congelé (PFC) en salle d'opération,

- Le nadir et l'évolution de l'hémoglobine (Hb) entre la période préopératoire et le postopératoire immédiat (permettant de déterminer le delta d'hémoglobine péri-opératoire).

3.3.3. Les variables post-opératoires :

- Les données hémorragiques post-opératoires :
 - Le volume de sang épanché en mL aux soins intensifs (volume de drainage médiastinal à la 3^{ème} et la 24^{ème} heure postopératoire),
 - Le recours à la transfusion de produits sanguins labiles (CE, Plaquettes, PFC) en unités de soins intensif et en services généraux,
 - L'incidence de reprise chirurgicale pour saignements (endéans les 7 jours)
 - Saignements majeurs en dehors du site chirurgical durant l'hospitalisation,
 - L'évolution de l'Hb post-opératoire (au 1^{er} jour, 3^{ème} jour, 7^{ème} jour).
- Les données emboliques post-opératoires :
 - L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) postopératoire,
 - L'Accident Ischémique Transitoire (AIT) postopératoire,
 - L'Infarctus Du Myocarde (IDM) post-opératoire,
 - L'ischémie mésentérique,
 - Les complications thrombo-emboliques veineuses durant l'hospitalisation.
- Données cliniques post-opératoires :
 - L'altération de fonction rénale,
 - Le bas débit cardiaque : mesure de la consommation d'inotropes,
 - L'infection postopératoire, médiastinite.
- Les durées d'hospitalisations :
 - La durée totale d'hospitalisation,
 - La durée de séjour aux soins intensifs.
- Le décès endéans les 30 jours post-opératoires

3.4. Organisation de l'étude

3.4.1. Planification des tâches

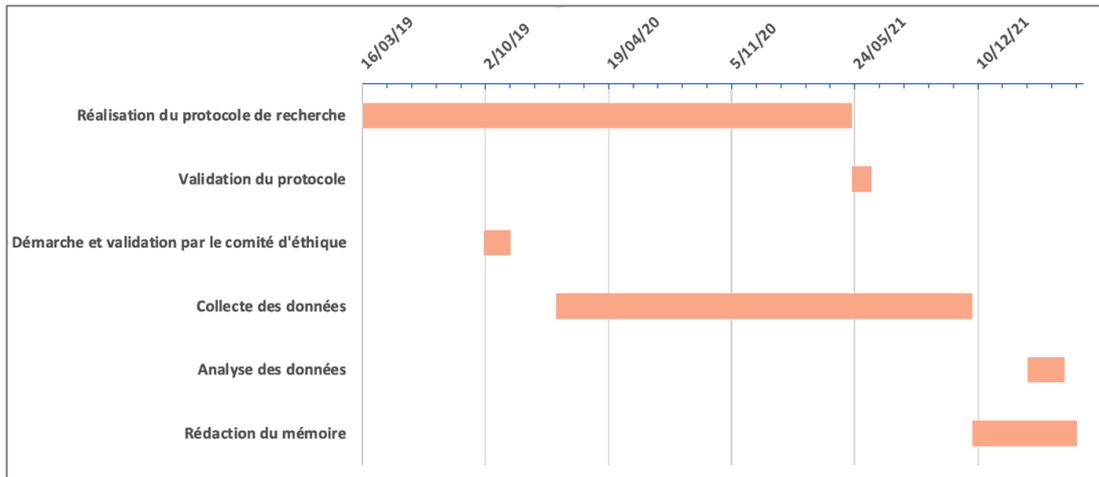


Figure 5 : Diagramme de Gantt - étapes de réalisation du mémoire.

3.4.2. Outils et collecte des données

Une base de données est établie. Les patients sont listés selon les critères de l'étude et du programme opératoire de chirurgie cardio-vasculaire et thoracique, pour la période d'avril 2013 à janvier 2021.

La collecte des données est réalisée de manière rétrospective via le dossier médical informatisé du CHU de Liège (le logiciel Omnipro®), dans un logiciel d'encodage de données protégé (FileMaker®).

Les informations sont directement encodées depuis le logiciel Omnipro vers le logiciel FileMaker®, il n'y a pas d'encodage transitoire sur papier.

Afin de garantir la sécurité, les données inscrites dans le logiciel FileMaker® sont protégées par un mot de passe.

Son accès est exclusivement réservé au personnel du secteur de chirurgie cardiovasculaire et thoracique, et les investigateurs de l'étude.

A chaque étape, l'anonymat des données est préservé.

3.4.3. Traitement des données et méthode d'analyse

L'échantillon de patients sous AOD est classé en deux groupes GIHP1 et GIHP2, selon les critères de recommandations du GIHP appliquées en préopératoire.

- **Le groupe GIHP1** correspond aux patients ayant suivi les premières recommandations du GIHP: en préopératoire un arrêt de l'AOD de 5 jours est associé à un relais d'héparine de bas poids moléculaire.
- **Le groupe GIHP2** correspond aux patients ayant suivi les deuxièmes recommandations du GIHP : en préopératoire un arrêt plus bref de l'AOD sans relais d'héparine de bas poids moléculaire.

L'analyse statistique des groupes a été effectuée à l'aide du logiciel R® (*R 4.2.1 binary for macOS 11*).

Les distributions des variables continues dans les groupes ont été évaluées en testant la normalité (Histogramme, test d'hypothèse de Shapiro-Wilk).

La comparaison des **variables quantitatives** entre les deux groupes, a été réalisé à l'aide des tests t de Student. Ces variables sont exprimées en moyennes (écart-type) lors de distribution normale ou en médianes (interquartiles) lors de distribution non-normale.

La comparaison des **variables qualitatives** entre les deux groupes, a été réalisée à l'aide des test exact de Fisher ou de Chi-carré, appliqués sur les proportions. Ces variables ont été exprimées en fréquence et en pourcentage.

Un risque alpha de 0.05 a été considéré pour l'analyse statistique.

Afin d'ajuster le modèle, une analyse multivariée incluant la variable GIHP et les variables significatives en préopératoire, pour la consommation de globules rouges a été réalisée.

3.4.4. Contrôle qualité

Une attention particulière est apportée à la détection des valeurs aberrantes qui pourraient fausser l'analyse.

Les données ont été extraites du logiciel Filemaker® et importées dans le logiciel Excel®.

Après cette importation, les données sont retravaillées afin de procéder à des vérifications.

L'analyse statistique est ensuite être effectuée, à l'aide du logiciel R®.

3.5. Aspects réglementaire

3.5.1. Comité d'éthique

Le comité d'éthique hospitalo-facultaire universitaire de Liège a été sollicité le 26 septembre 2019. Il a rendu un avis favorable le 12 novembre 2019, (Référence : 2019/288) – (**Annexe 5**).

3.5.2. Vie privée et protection des données

En respect de la loi du 25 mai 2018 (Règlement Général sur la Protection des Données - UE 2016/679), l'encodage dans la base de données se fera de façon strictement anonyme de façon à ce qu'aucun lien ne puisse être établi entre l'identité du patient et les données encodées. Pour ce faire, le numéro de dossier et la date de naissance seront utilisés pour identifier les patients, (les noms, prénoms ne seront pas encodés), l'identité du patient sera convertie en un numéro d'inclusion dans l'étude.

4. Résultats

4.1. Caractéristiques des populations étudiées

Tableau I : La moyenne d'âge de toute la population est de **72.9 ± 8.6** années. Il y a au total **179 (69.11%)** hommes et **80 (30.89%)** femmes inclus.

Une différence significative est relevée pour l'EuroSCOREII¹⁰ (p -valeur=**0.031**) avec un résultat supérieur pour le groupe GIHP1 (**5.22 ± 5.89**) % par rapport au groupe GIHP2 (**3.37 ± 4.23**).

Certains facteurs cardiaques et médicaux composant l'EuroSCOREII sont significativement différents selon le groupe.

La proportion d'artériopathie est plus importante dans le groupe GIHP1 avec (**32.1%**) et moindre dans le groupe GIHP2 avec (**15.3%**), (p =**0.004**).

La prévalence d'infarctus du myocarde récents suit la même tendance, avec respectivement (**13.2%**) pour le groupe GIHP1 et (**1.5%**) pour le groupe GIHP2, (p -valeur=**<0.001**).

Pour le groupe GIHP1, les proportions d'HTAP modérées et sévères sont de (**37.5%**) et (**21.4%**), elles sont de (**61.6%**) et de (**6.9%**) pour le groupe GIHP2, (p -valeur=**<0.001**).

Concernant la répartition les types d'AOD utilisés en préopératoire, il n'y a pas de différence significative entre les groupes GIHP1 et GIHP2 (**Tableau I**).

L'hémoglobine préopératoire est significativement inférieure dans le groupe GIHP1 (**13.25 ± 1.89**) g/dL par rapport au groupe GIHP2 (**13.92 ± 1.56**) g/dL (p -valeur=**0.016**).

Tableau I : Caractéristiques pré-opératoires

Variables	Groupes		p-valeur
	GIHP 1 n=56	GIHP 2 n=203	
Age (années)	72.45 (9.86)	73.03 (8.26)	0.686
Poids (kg)	77.75 (15.32)	81.18 (18.56)	0.161
Taille (cm)	170.04 (9.86)	170.27 (11.59)	0.881
Genre (Femme) (%)	18 (32.1)	62 (30.5)	0.818
IMC ¹ (kg/m ²)	26.80 (4.27)	27.66 (5.25)	0.208
NYHA class ² (%) :			0.547
- I	1 (1.8)	5 (2.5)	
- II	34 (60.7)	138 (68.3)	
- III	20 (35.7)	58 (28.7)	
- IV	1 (1.8)	1 (0.5)	
FE _{GV} ³ (%)			0.586
- Normale (>50%)	38 (67.9)	142 (70.0)	
- Modérée (31-50%)	16 (28.6)	48 (23.6)	
- Pauvre (20-30%)	2 (3.6)	13 (6.4)	
- Très pauvre (<20%)	0 (0)	0 (0)	
Critique ⁴	0 (0)	1 (0.5)	0.595
Antécédents emboliques ⁵ (%)	6 (10.9)	36 (17.7)	0.224
Artériopathie ⁶ (%)	18 (32.1)	31 (15.3)	0.004
BPCO (%)	8 (14.3)	30 (14.9)	0.916
Endocardite ⁷ (%)	1 (1.8)	2 (1)	0.620
Diabète ⁸ (%)	15 (26.8)	52 (25.6)	0.975
HTA (mmHg)	44 (81.5)	159 (78.7)	0.655
HTAP (mmHg)			<0.001
- Modérée	21 (37.5)	125 (61.6)	
- Sévère	12 (21.4)	14 (6.9)	
IDM récent ⁹ (inf à 90 jours)	7 (13.2)	3 (1.5)	<0.001
EuroSCOREII ¹⁰ (%)	5.22 (5.89)	3.37 (4.23)	0.031
Type d'AOD (%) :			
- Dabigatran	15 (26.8)	35 (17.2)	0.109
- Rivaroxaban	25 (44.6)	70 (34.5)	0.162
- Apixaban	15 (26.8)	78 (38.4)	0.108
- Edoxaban	1 (1.8)	20 (9.9)	0.054
Biologie préopératoire :			
- Hémoglobine (g/dL)	13.25 (1.89)	13.92 (1.56)	0.016
- Plaquettes (103/mm ³)	231.82 (81.37)	238.80 (77.53)	0.567
- Créatinine (mg/L)	12.17 (5.59)	11.89 (10.51)	0.788
- INR ¹¹	1.12 (0.22)	1.10 (0.20)	0.642
- TCA ¹² (s)	28.81 (7.02)	28.35 (7.59)	0.674

Tableau I : Les données sont exprimées en moyennes (écart-type) ou médianes (interquartiles) pour les variables quantitatives, en nombre (%) pour les variables qualitatives.

¹ Indice de Masse Corporelle,

² New York Heart Association Classification,

³ Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche,

⁴ Inotrope, massage, ventilation mécanique, contre-pulsion intra-aortique, en période préopératoire,

⁵ Antécédents AVC et-ou AIT, ⁶ Claudication - sténose carotidienne>50% - antécédents de chirurgie vasculaire,

⁷ Toujours sous antibiotique au moment de la chirurgie,

⁸ Traité par anti-diabétiques oraux et- ou par insuline,

⁹ Infarctus du myocarde récent (inférieur à 90 jours avant la chirurgie),

¹⁰ European System for Cardiac Operative Risk Evaluation 2,

¹¹ international Normalized Ratio,

¹² temps de Céphaline Activée

Tableau II : L'ensemble de l'échantillon a bénéficié d'une CEC avec un clampage aortique pour une chirurgie cardiaque et/ou de l'aorte électorive. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes GIPH1 et GIPH2 pour les durées de CEC (p -valeur=**0.352**) et de clampage aortique (p -valeur=**0.679**).

Le type de procédures est réparti de façon similaire entre les 2 groupes, il n'y a pas de différence significative observée.

Durant la période opératoire, **35%** des patients du groupe GIPH1 et **23.6%** des patients du groupe GIPH2 ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque et/ou de l'aorte, combinée avec au moins une autre procédure chirurgicale. La différence de prévalence de chirurgie combinée entre les 2 groupes n'atteint pas le seuil de significativité (p =**0.069**).

La prévalence des patients subissant une chirurgie de ré-intervention n'est pas significativement différente (p =**0.105**) entre les 2 groupes GIPH1 (**7.1%**) et GIPH2 (**2.5%**).

La population étudiée est peu exposée à une hypothermie profonde, la température minimale atteinte est de (**34.90 ± 1.85**) °C pour le groupe GIPH1 et de (**34.99 ± 1.97**) °C pour le groupe GIPH2. La température durant la chirurgie est similaire entre les 2 groupes (p -valeur=**0.773**).

Tableau II : Données cliniques péri-opératoires

Variables	Groupes		p -valeur
	GIPH 1 n=56	GIPH 2 n=203	
CEC ¹ (min)	100.50 (37.71)	105.76 (35.31)	0.352
Clampage aortique (min)	67.11 (32.68)	69.08 (27.11)	0.679
Procédures chirurgicales:			
- PAC ² (%)	25 (44.6)	69 (34)	0.142
- RVA ³ (%)	24 (42.9)	96 (47.3)	0.556
- RVM ⁴ (%)	15 (26.8)	60 (29.6)	0.686
- Aortique ⁵ (%)	5 (8.9)	8 (3.9)	0.130
- Autre ⁶ (%)	13 (23.2)	27 (13.3)	0.069
Chirurgie combinée ⁷ (%)	20 (35.7)	48 (23.6)	0.069
Chirurgie de ré-intervention (%)	4 (7.1)	5 (2.5)	0.105
Température minimale (°C)	34.90 (1.85)	34.99 (1.97)	0.773

Tableau II : Les données sont exprimées en moyennes (écart-type) ou médianes (interquartiles) pour les variables quantitatives, en nombre (%) pour les variables qualitatives.

¹ Circulation extra-corporelle,

² Pontage aorto-coronaire,

³ Remplacement valve aortique,

⁴ Remplacement valve mitrale,

⁵ Chirurgie de l'aorte,

⁶ Autres procédures : ablation cardiaque chirurgicale, myomectomie septale, valve tricuspide.

⁷ Chirurgie combinée avec au moins une autre procédure chirurgicale (cardiaque et ou aortique).

4.2. Analyse des saignements et de la consommation de produits sanguins

Tableau III: L'analyse des saignements en peropératoire, montre une différence significative entre les 2 groupes pour le volume de sang épanché et traité par le Récupérateur Laveur de Globules (RLG), ($p=0.043$), GIHP1 (1594.00 ± 500.09) mL versus GIHP2 (1428.61 ± 633.52) mL. Cette tendance n'est pas retrouvée pour le sang du RLG transfusé chez les patients, il n'y a pas de différence significative entre les groupes ($p=0.405$).

En période postopératoire, les quantités de sang récolté dans les drains thoraciques à la sortie du bloc opératoire (p -valeur= 0.400), aux soins intensifs à la 3^{ème} (p -valeur= 0.707) et 24^{ème} heure (p -valeur= 0.905) ne font pas ressortir de différence significative de saignement entre les groupes.

La reprise chirurgicale endéans les 24 heures (p -valeur= 0.650) et le saignement d'origine chirurgical (p -valeur= 0.929) n'apparaissent pas comme des variables significativement différentes entre les 2 groupes.

Tableau III : Saignements

Variables	Groupes		p-valeur
	GIHP 1 n=56	GIHP 2 n=203	
Sang du RLG ¹ traité (mL)	1594.00 (500.09)	1428.61 (633.52)	0.043
Sang du RLG ¹ transfusé (mL)	671.07 (253.71)	705.46 (324.57)	0.405
Drains thoraciques ² H0 (mL)	67.00 (70.02)	76.48 (84.87)	0.400
Drains thoraciques ² H3 (mL)	179.31 (153.15)	170.40 (161.76)	0.707
Drains thoraciques ² H24 (mL)	534.44 (307.48)	527.85 (506.99)	0.905
Reprise chirurgicale 24H ³ (%)	2 (3.6)	5 (2.5)	0.650
Saignement chirurgical ⁴ (%)	1 (1.8)	4 (2)	0.929

Tableau V : Les données sont exprimées en moyennes (écart-type) ou médianes (interquartiles) pour les variables quantitatives, en nombre (%) pour les variables qualitatives.

¹ Récupérateur laveur de globules,

³ Reprise chirurgicale endéans les 24 heures post-opératoires

² Quantité de sang récupéré dans les drains thoraciques à l'heure 0 - après 3 heures et après 24 heures,

⁴ Saignement dans les 24 heures post-opératoires d'origine chirurgicale.

Tableau IV : Pour l'ensemble de l'échantillon, **41 (15.8%)** des patients ont été transfusés d'au moins 1 unité de globules rouges, au court de leur séjour hospitalier.

Durant la période péri-opératoire, le pourcentage de patients recevant au moins une unité de globules rouges est significativement supérieur (p -valeur= 0.019) pour le groupe GIHP1 (**16.1%**) par rapport au groupe GIHP2 (**5.4%**).

En postopératoire, cette différence significative pour la transfusion de globules rouges n'est plus observée, entre les groupes GIHP1 (**16.1%**) et GIHP2 (**10.3%**) ($p=0.236$).

Parmi l'échantillon total, **16 (6.1%)** des patients ont reçu au moins une unité de plasma frais congelé et **14 (5.4%)** des patients ont reçu au moins un concentré plaquettaire, sur la durée de leur séjour à l'hôpital. Il y a pas de différence significative observée entre les 2 groupes concernant la transfusion de PFC et de plaquettes, pour la période péri-opératoire et postopératoire (**tableau III**).

Tableau IV: Consommations de produits sanguins

Variables	Groupes		p-valeur
	GIHP 1 n=56	GIHP 2 n=203	
Échantillon : n=259			
Proportion de patients ayant eu recours à des produits sanguins			
Total :			
- Unité de globules rouges	13 (23.2)	28 (13.8)	0.087
- Plasma frais congelé	4 (7.1)	12 (5.9)	0.755
- Concentré plaquettaire	4 (7.1)	10 (4.9)	0.510
Salle d'opération :			
- Unité de globules rouges	9 (16.1)	11 (5.4)	0.019
- Plasma frais congelé	2 (3.6)	2 (1.0)	0.205
- Concentré plaquettaire	2 (3.6)	1 (0.5)	0.119
Unité de soins intensifs :			
- Unité de globules rouges	9 (16.1)	21 (10.3)	0.236
- Plasma frais congelé	4 (7.1)	11 (5.4)	0.746
- Concentré plaquettaire	3 (5.4)	9 (4.4)	0.726

Tableau III : Les données sont exprimées en nombre (%).

Tableau V : Certaines variables significatives (**Tableau I**) ont été ajustées au risque transfusionnel (i.e. : transfusion de globules rouges) pour l'ensemble de la population étudiée (n=259).

Au cours de l'hospitalisation, l'EuroSCORE n'apparaît pas comme un facteur de risque de recours à la transfusion d'au moins une unité de globules rouges (OR **0.99**, IC 95% [**0.93 - 1.07**], p -valeur=**0.990**).

Il y a une association significative entre le taux d'hémoglobine préopératoire et le recours à la transfusion d'au moins une unité de globule rouges durant l'hospitalisation (OR **0.49**, IC 95% **0.49 [0.38 - 0.63]**, p -valeur=**<0.001**). Les recommandations du GIHP en préopératoire ne sont

pas associées à un risque significatif de transfusion d'au moins une unité de globules rouges durant l'hospitalisation, pour notre échantillon, (**1.19 [0.51 - 2.78]**, $p=0.689$).

Tableau V : Analyse multivariée des facteurs de risques de transfusion

Variables	Groupes GIHP 1 et GIHP 2 :	
	OR ¹ [IC ² 95%]	p-valeur
EuroSCOREII ³	0.99 [0.93 – 1.07]	0.990
Hémoglobine préopératoire	0.49 [0.38 - 0.63]	<0.0001
GIHP ⁴ (GIHP 1 - avec relais HBPM)	1.19 [0.51 - 2.78]	0.689

Tableau IV : Les données sont exprimées sous forme d'odd ratio avec une p-valeur associée avec un intervalle de confiance à 95%.

¹ OR: Odd ratio,

² IC : Intervalle de confiance,

³ European System for Cardiac Operative Risk Evaluation 2,

⁴ GIHP: critère de management préopératoire des anticoagulants.

4.3 Analyse de l'évolution post-opératoire

Tableau VI : Les taux d'hémoglobine en postopératoire au 1^{er} jour sont significativement inférieurs pour le groupe GIHP1 (**11.24±1.87**) g/dL par rapport au groupe GIHP2 (**11.93±1.75**) g/dL, (p -valeur=**0.015**).

Au 7^{ème} jour post-opératoire, la même tendance significative s'observe entre les 2 groupes (p -valeur=**0.010**) : le groupe GIHP1 a un taux inférieur d'hémoglobine (**10.20±1.73**) g/dL par rapport au groupe GIHP2 (**10.90±1.64**) g/dL.

Les taux de créatinine au 1^{er} et 2^{ème} jour post-opératoire sont similaires entre les 2 groupes (p -valeur=**0.296**) (p -valeur=**0.339**).

La fonction cardiaque postopératoire, quantifiée par la consommation d'inotropes, n'est pas significativement différente entre les 2 groupes (p -valeur=**0.076**).

Tableau VI : Données cliniques postopératoires

Variables	Groupes		p-valeur
	GIHP 1 n=56	GIHP 2 n=203	
Hémoglobine J1 (g/dL) ¹	11.24 (1.87)	11.93 (1.75)	0.015
Hémoglobine J7 (g/dL)	10.20 (1.73)	10.90 (1.64)	0.010
Créatinine J1 (mg/L) ²	11.71 (3.73)	10.95 (7.50)	0.296
Créatinine J2 (mg/L)	10.70 (4.62)	9.94 (6.88)	0.339
Consommation inotropes ³	25.52 (43.44)	14.17 (35.19)	0.076

Tableau VI : Les données sont exprimées en moyennes (écart-type) ou médianes (interquartiles).

¹ Hémoglobine au jour 1 post-opératoire,

³ Estimation débit cardiaque

² Créatinine au jour 1 post-opératoire,

Tableau VII : On ne retrouve pas de différences significatives entre les groupes dans la survenue postopératoire de complications ischémiques comme : l'AVC (p -valeur=**0.613**), les phénomènes thromboemboliques veineux (p -valeur=**0.068**), et l'infarctus du myocarde (p -valeur=**0.324**).

La mortalité post opératoire à 30 jours est identique dans les groupes GIHP1 (**1.8%**) et GIHP2 (**2%**) (p -valeur=**0.942**).

Tableau VII : Complications post-opératoires

Variables	Groupes		p -valeur
	GIHP 1 n=56	GIHP 2 n=203	
Accident vasculaire cérébral	2 (3.6)	4 (2.0)	0.613
Thrombo-Emboliques (Hospi) ¹	3 (5.5)	2 (1.0)	0.068
Infarctus du myocarde (Hospi) ²	1 (1.8)	1 (0.5)	0.324
Mortalité post-op à 30 jours	1 (1.8)	4 (2.0)	0.942

Tableau VII : Les données sont exprimées en nombre (%).

¹ Complications thrombo-embolique veineuse pendant l'hospitalisation,

² Infarctus du myocarde pendant hospitalisation.

5. Discussion

5.1. Étude

Par cette analyse sur notre population de patients autour de la gestion des AODs avant une chirurgie cardiaque, nous voulions mettre en évidence l'influence de l'application de différentes modalités d'interruption de ces anticoagulants (GIHP 1 et GIHP2), sur la survenue d'événements hémorragiques et ischémiques durant la période per et post-opératoire. Nous souhaitons également évaluer l'impact sur la consommation de produits sanguins et l'évolution post-opératoire.

5.2. Problématique des AOD

Malgré 15 ans d'expérience avec les AODs, l'impact des différentes recommandations appliquées aux patients candidats à la chirurgie cardiaque, n'est pas encore clairement décrit, (Fox et al. 2021).

Les patients opérés de chirurgie cardiaque constituent une population où les risques de saignements et d'accidents ischémiques sont majorés. Ces risques sont principalement dûs à la coexistence de composantes telles que : des comorbidités cardio-vasculaires, un acte chirurgical invasif, les coagulopathies induites par la CEC (hémodilution, hypothermie, déplétion de facteurs de coagulation, dysfonction plaquettaire,...), et la présence récurrente en préopératoire d'un traitement modifiant l'hémostase, (Boer et al. 2018).

Évaluer les répercussions de gestion des anticoagulants et spécifiquement les AODs semble être d'un intérêt crucial. D'autant qu'on observe une augmentation progressive du nombre de patients cardiopathes traités au long cours par ces nouveaux anticoagulants.

5.3. Caractéristiques démographiques et comorbidités

Dans cette étude rétrospective monocentrique réalisée au CHU de Liège, de manière générale notre échantillon se compose d'une majorité d'hommes (**69%**) avec une moyenne d'âge de **72.9** ans

Au sein des deux groupes étudiés, il existe des différences dans les proportions de certaines comorbidités.

Dans le groupe **GIHP1**, nous observons de manière significative une proportion de comorbidités plus importantes, telles qu'une plus grande prévalence d'artériopathies et d'infarctus du myocarde récent (<3 mois).

De ce fait, l'EuroSCOREII, un des scores de risque largement utilisé dans cette population, estimant un risque de mortalité après une chirurgie cardiaque (**Annexe 11**) est significativement plus élevé pour le groupe qui bénéficie d'un relais préopératoire par HBPM **GIHP1**.

Notre échantillon bien qu'hétérogène, est caractéristique d'une population habituelle de patients éligibles à une chirurgie cardiaque. Nous sommes, par conséquent, représentatifs d'une situation de pratique clinique quotidienne. Néanmoins, il faut tenir compte dans notre analyse de ces variabilités, afin d'ajuster d'éventuels facteurs confondants.

La variable EuroSCOREII apparaît comme différente entre les deux groupes de notre échantillon, lors de l'analyse statistique univariée (**p-valeur=0.031**), nécessitant son intégration dans une analyse multivariée.

5.4. Impact des recommandations GIHP sur les complications hémorragiques

Pour répondre aux éléments de notre question de recherche, à savoir si les nouvelles recommandations ont un impact significatif sur les saignements, nous avons exploré les saignements quantifiables en per et post-opératoire (**Tableau III**).

De manière globale, nous ne retrouvons pas de différences significatives parmi les groupes dans ces mesures. Ces résultats sont comparables à la littérature, (Fox et al. 2021).

Néanmoins de manière détaillée, nous avons pu souligner dans l'analyse certaines variables et tendances relevantes.

5.4.1. Les saignements

5.4.1.1. En période per-opératoire

Dans l'analyse des saignements en période per-opératoire, la variable « Cell Saver traité » est revenue statistiquement significative (**p-valeur=0.043**) entre les deux groupes (**Tableau III**).

Cette variable objective la quantité de sang qui a pu être traitée par le récupérateur laveur de globules (RLG) durant l'intervention.

Dans notre étude, Les quantités de sang étaient plus élevées pour le groupes **GIHP1** avec **1594± 500.09 mL** contre **1428± 633 mL** pour le groupe GIHP2.

Cependant il faut nuancer l'interprétation de ce résultat:

Pour être cohérente, idéalement la variable « Cell Saver traité » correspondant au volume de sang épanché et récupéré (avec un hématicrite variable et proportionnel à l'hématicrite de départ), doit être associée avec la variable « Cell Saver transfusé » correspondant au volume de sang restitué (avec un hématicrite relativement constant).

Pour l'analyse de la variable « Cell Saver transfusé », qui pour rappel, est la quantité de sang traité par le RLG et qui est transfusée après lavage et centrifugation au patient, on ne retrouve pas de différence significatives, (**671.07±253.71mL vs 705.46±324.57mL $p=0.405$**) et comparables aux chiffres de la littérature, (Khabori et al. 2019).

Il est cependant à noter que le calcul du saignement peropératoire pour être complet doit comprendre aussi l'estimation du sang épanché dans les compresses qui n'a pas été évalué dans le recueil de nos données. Il est cependant peu probable que la proportion de sang dans les compresses varie entre les deux groupes étudiés.

D'autre part, l'Hb de départ de nos patients est significativement réduite dans le groupe **GIHP1 (13.25±1.89 vs 13.92±1.56 g/dL)** et peut de ce fait réduire le volume de sang restitué à volume épanché équivalent. Il est donc difficile de conclure définitivement sur cette variable.

5.4.1.2. En période post-opératoire

Pour la mesure de ces saignements, Dyke et al. 2014, proposent une définition universelle des saignements post-opératoires en chirurgie cardiaque adulte (UDPB), (**Annexe 7**). Cette définition reprend, entre autres, des paramètres mesurables comme : les pertes de sang dans les drains thoraciques après 12 heures et l'incidence des reprises chirurgicales.

Les saignements en période postopératoire, mesurés au travers de la quantité de sang dans les drains thoraciques, et de l'incidence des reprises chirurgicales pour saignements, ne se sont pas révélés comme significativement différents entre les groupes dans notre analyse (**534.44±307.48mL pour le GIHP1 et 527.85±506.9mL pour le GIHP2**), (**Tableau III**).

Ces résultats correspondent à des valeurs comprises pour la plupart en «*Classe 0*» (saignements insignifiant: **<600mL à la 12^e heure**) (*classes allant de 0 = saignement insignifiant à 4 = saignement massif dans cette classification*).

Pour certains auteurs, les modalités d'arrêt des AODs en chirurgie cardiaque, influencent de manière significative le volume de drainage post-opératoire, (Hassan et al. 2018).

Globalement, les résultats obtenus sur notre population, nous indique que la gestion des AODs au CHU de Liège, quelle qu'en soit les modalités prescrites n'est pas délétère en terme de saignements, pour les patients opérés cardiaques.

5.4.2. Données transfusionnelles

Le lien entre le recours à la transfusion homologue et la quantité des saignements en chirurgie cardiaque, est une relation non-linéaire et complexe. Le recours aux transfusions homologues ne peut pas être considéré comme une estimation directe de l'importance des saignements dans cette chirurgie. Il existe une variabilité qui est largement reconnue dans la littérature. Surgenor et al. 1998, décrivent une variabilité attribuable aux différences institutionnelles dans la pratique transfusionnelle.

Hutton et al. 2005, observent que la proportion de patients en chirurgie cardiaque, ayant reçu une transfusion d'au moins 1 unité de globules rouges, dans sept hôpitaux différents, pouvait varier de **28** à **61** %. Ces probabilités de transfusion de globules rouges entre les hôpitaux variaient de plus du triple, même après des ajustements prenant en compte les facteurs liés au patient et à la chirurgie.

Karkouti et al. 2007, expliquent également qu'il existe une variation marquée entre les établissements dans la transfusion de volumes de globules rouges en chirurgie cardiaque, qui ne s'explique pas par des facteurs liés au patient ou à la chirurgie.

Néanmoins, une corrélation entre la gravité des saignements et l'ampleur du sang transfusé existent, (Dyke et al. 2014).

Dans notre étude, la prévalence de transfusions homologues atteint **15.8%** au court du séjour au bloc opératoire et aux soins intensifs. Elle est respectivement de **7.7%** en période peropératoire et de **11.6%** aux soins intensifs.

Au regard de la littérature, il faut considérer les taux de transfusion d'UGR de notre étude, comme bas. Gross et al. 2015, ont mis en évidence un taux de transfusion de d'UGR compris entre **39,3** % à **20,8** %, dans une étude portant sur 2600 patients aux États-Unis.

Dans une autre étude au travers de centres cardiaques au Royaume-Unis et aux États-Unis, Murphy et al. 2015, montrent également des taux de transfusions homologues plus élevées que dans notre centre du CHU de Liège. De plus ils relatent un très large éventail de résultats, s'échelonnant de de **25%** à **75%**. Pour les auteurs, Cette variabilité est le reflet de la persistance d'une incertitude quant au choix d'un seuil transfusionnel.

Il existe plusieurs types de stratégies pour la transfusion de sang homologue. L'une est de type *libérale*, avec un seuil transfusionnel prophylactique « élevé » (plus de 9g/dL d'hémoglobine), et l'autre est de type *restrictive*, avec un seuil transfusionnel plus « bas » (7g/dL d'hémoglobine chez un patient sans symptôme). Actuellement, les recommandations favorisent le seul restrictif, car il diminue l'incidence des transfusions homologues et les complications qu'elles occasionnent, (Kherad O. et al. 2017), (Kashani et al. 2020).

Dans notre centre de chirurgie cardiaque, la stratégie transfusionnelle restrictive est appliquée depuis de nombreuses années. Cette politique transfusionnelle pourrait expliquer le taux de transfusion bas dans la population de notre étude.

Concernant l'analyse de la consommation de produits sanguins postopératoire dans les groupes **GIHP 1 et 2**, de manière globale, nous ne retrouvons pas de différences significatives concernant les différentes lignes de produits sanguins: unités de globules rouges (UGR) (**p-valeur=0.087**), Plasmas frais congelés (**p-valeur=0.755**), Concentrés plaquettaires (**p-valeur=0.510**) (**Tableau VI**)

Cette consommation de produits sanguins a ensuite été détaillée en fonction de la période clinique, respectivement au bloc opératoire et aux soins intensifs.

Une différence statistiquement significative est apparue entre les deux groupes GIHP (**p-valeur=0.019**) pour la consommation d'unités de globules rouges en salle d'opération. Dans le groupe **GIHP1**, il y a **16%** des patients qui ont été transfusés d'au moins une UGR contre **5.4%** dans le groupe **GIHP2**.

Afin d'expliquer le risque de recours à une transfusion de globules rouges, une analyse statistique multivariée est réalisée. La variable GIHP et celles qui sont significatives en univarié : EuroSCOREII, l'hémoglobine préopératoire, sont intégrées au modèle (**Tableau V**).

La variable « hémoglobine préopératoire » est la seule qui revient significative avec un Odd ratio **inférieur à 1**. Ainsi le fait d'avoir une hémoglobine basse en période préopératoire, augmente le risque de transfusion en per et post opératoire.

Ces résultats semblent être en accord avec la littérature, puisque selon Padmanabhan et al. 2019, la transfusion de globules rouges dépend non seulement du volume de la perte de sang péri-opératoire, mais aussi de la présence pré-opératoire d'anémie.

5.4.3. L'hémoglobine

L'OMS définit l'anémie, comme un taux d'hémoglobine circulante inférieure à 12g/dL pour les femmes et 13g/dL pour les hommes, (**Annexe 8**).

Dans notre population **22%** des patients présentent une anémie préopératoire, dont **34%** pour le groupe GIHP1 et **19%** pour le groupe **GIHP2**.

Selon Nguyen et al. 2021, la concentration d'hémoglobine en pré-opératoire est un des facteurs prédictifs de l'incidence de transfusions le jour de la chirurgie. Dans leur étude, **15%** des patients candidats à la chirurgie cardiaque présentaient une anémie préopératoire. Parmi ces patients anémiques, le taux de transfusion homologue était significativement plus élevé, il était de **53%** contre **10%** pour les patients non-anémiques.

Il y a une tendance similaire dans notre étude. Quel que soit le groupe GIHP, les patients identifiés comme anémiques, consomment la majorité des transfusions homologues en péri-opératoire (**Tableau VIII**).

Ainsi, les **22%** des patients catégorisés comme anémiques en préopératoire (**Classification OMS - Annexe 8**) représentent les **75%** des patients ayant recours à une transfusion homologue de globules rouges au bloc opératoire, (**Annexe 12**).

Au sein d'une population de patients anémiques, une moindre spoliation sanguine fait tendre rapidement l'hémoglobine du patient vers le seuil transfusionnel, (Kozek-Langenecker et al. 2013).

Bien qu'il ne soit pas l'élément exclusif du recours à la transfusion, lors d'une chirurgie cardiaque, la détection et l'optimisation d'une anémie pré-opératoire est un enjeu capital dans la chirurgie électorale.

Ainsi pour Lin et al.2013, la détection d'une anémie préopératoire et sa correction avant une intervention à risque hémorragique, ne modifient pas le risque hémorragique, mais permettent une augmentation de l'hémoglobine, ce qui diminue le recours à la transfusion sanguine peropératoire.

Concernant l'analyse de l'hémoglobine entre les groupes GIHP, nous observons une hémoglobine pré-opératoire plus basse dans le groupe **GIHP1 13.25 ± 1.89 g/dL** par rapport au groupe **GIHP2 13.92 ± 1.56 g/dL**, avec une différence statistiquement significative (**$p=0.016$**) (**Tableau I**).

Les patients même légèrement anémiques, sont reconnus dans la littérature comme ayant un facteur prédictif de risque à la transfusion homologue plus important, (Boer et al. 2018). Les

résultats suggèrent ainsi, qu'en dehors de tout autre facteur, les patients du groupe **GIHP 1**, parce que anémiques, ont plus de chance d'être exposés à une transfusion.

Par la suite, nous observons la même différence significative qui se dessine entre les groupes **GIHP 1** et **GIHP2** à propos de l'hémoglobine postopératoire, respectivement pour l'hémoglobine au jour 1 ($p=0.015$) et au jour 7 ($p=0.010$) après la chirurgie.

Cette association dans les résultats de taux d'hémoglobine, entre les périodes pré et post-opératoires pour le groupe **GIHP1**, soutient plusieurs hypothèses probables, en lien avec la littérature. L'anémie pré-opératoire dans le contexte d'une chirurgie cardiaque est estimée comme une maladie grave et est corrélée à une morbidité majorée. Cet élément à lui seul peut être considéré comme altérant le pronostic autour d'une chirurgie cardiaque pour ces patients à court terme, mais aussi à distance du geste chirurgical avec de moins bons résultats en terme de mortalité à long terme, (Padmanabhan et al. 2019).

5.5. Impact des recommandation GIHP sur les complications thrombo-emboliques

La recherche de complications de nature thrombo-emboliques dans nos populations ne permet pas de détecter de différence d'incidence d'évènements ischémiques dans aucun des deux groupes GIHP (**Tableau VIII**). Néanmoins, ces résultats nous invitent à développer certains points.

5.5.1. Le relais d'héparine pré-opératoire

Les premières recommandations de gestion des AODs de 2011, qui ont été adoptées dans un des groupes de notre étude (le **GIHP1**), préconisent un arrêt de durée majorée des AODs et la prescription d'un relais d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dans le préopératoire proche. Ces recommandations ont été élaborées par analogie à l'expérience de la gestion des anticoagulants AVK, avant une chirurgie, (Albaladejo et al. 2016).

Le choix d'un relais d'HBPM lors de l'arrêt d'un anticoagulant oral AVK ou AOD, repose sur le souhait d'un équilibre balancé entre les risques hémorragiques d'une part et thrombo-emboliques (TE) d'autre part, durant la période péri-opératoire. Pour chaque patient les risques doivent être réfléchis et pondérés selon différents facteurs (âge, poids, fonction rénale...) afin d'établir la thérapeutique adéquate. Beaucoup d'études ont évoqué cette question pour tenter d'y répondre.

Dans une étude sur le management des AVK, Siegal et al. 2012 analysent l'impact de la présence d'un relais par HBPM en préopératoire. Les auteurs constatent que les patients traités par AVK, recevant une anticoagulation de relais par HBPM avant une chirurgie, semblent présenter un risque accru d'hémorragie majeure associée à un risque similaire d'évènements thromboemboliques, en comparaison aux patients sans relais HBPM.

Dans leur analyse d'études, Spyropoulos et al. 2016 rapportent que le relais par héparine péri-opératoire, présente des avantages pour la prévention des complications thrombotiques post-opératoires au prix d'une augmentation possible du risque hémorragique.

Finalement les auteurs aboutissent aux conclusions suivantes : « Le traitement par AODs peut être interrompu et repris en toute sécurité dans un cadre péri-opératoire, avec des taux similaires de thrombose et saignement comme avec la warfarine » et « L'utilisation du relais par héparine est probablement inutile chez les patients traités par AODs, étant donné la courte demi-vie de ces médicaments et le rapport risque-bénéfice défavorable de l'utilisation des HBPM dans cette période »

Notre étude, semble suivre les mêmes tendances que la littérature. En effet, les patients du groupe sans relais HBPM (**GIHP2**) n'ont pas manifesté de complications TE comparés aux patients du groupe avec relais HPMB (**GIHP1**) (*Tableau VII*). Quant aux saignements, bien que globalement statistiquement identiques, nous observons une tendance à une consommation de globules rouges homologues majorée en période per-opératoire dans le groupe avec un relais HBPM. Toutefois pour les raisons énoncées plus haut (Hb préopératoire différente...), nous ne pourrions conclure sur ce point.

5.6. Impact des recommandations GIHP - évolution post-opératoire

L'évolution post-opératoire parmi les groupes semble superposable. Il ressort uniquement une tendance non-statistiquement significative, plus défavorable pour le groupe GIHP1, pour la variable « consommation d'inotropes » postopératoire. Il s'agit d'une estimation de la fonction cardiaque.

Il faut cependant noter que ce groupe de patients possède un EuroSCOREII significativement plus péjoratif, ainsi qu'une hémoglobine pré et postopératoire statistiquement plus basse. Ces éléments pourraient avoir une influence sur le débit cardiaque et le transport en oxygène post-opératoire.

Quant à la mortalité à 30 jours, elle est strictement identique, avec des proportions de **1.8%** pour le groupe **GIHP1** et de **2%** pour le groupe **GIHP2**. La mortalité à 30 jours de notre étude se situe dans les normes. Les deux recommandations du GIHP ainsi appliquées au CHU de Liège, n'ont pas majoré le nombre de décès à 30 jours, par rapport aux chiffres de la littérature.

Dans leur étude sur les managements pré-opératoires des anticoagulants oraux, Fox et al. 2021 décrivent une mortalité à 30 jours pour les AVK et les AOD, respectivement de **2.46%** et de **2.93%**.

5.7. Limites et biais

Concernant notre étude, le caractère rétrospectif occasionne des limites dans l'exhaustivité des données recueillies et parfois nécessaires. Pour exemple, la récolte de données relatives aux saignements peropératoires, ne reprend pas le sang perdu dans les compresses chirurgicales.

De plus l'exactitude des données collectées en rétrospectif, reste tributaire de la qualité des données disponibles dans le dossier médical des patients.

La période d'inclusion des patients de l'étude est d'avril 2013 à janvier 2021. Au cours du temps, les prises en charge par les équipes au bloc opératoire et aux soins intensifs ont pu varier, et influencer les résultats.

De même, l'instauration et l'analyse des mesures de gestion des AOD est également lié à un facteur temps.

Notre étude étant rétrospective, l'inclusion des patients dans chacun des groupes a dû se faire en se basant sur la gestion des AODs qui a été observée.

Ces deux recommandations GIHP1 et GIHP2, bien qu'ayant connue une transition progressive, elles n'ont pas été évaluées dans la même temporalité. De plus, certains patients inclus dans le groupe GIHP1 l'ont été après l'avènement des recommandations GIHP2 et correspondent à un groupe ayant présenté des pathologies intercurrentes (par exemple infarctus du myocarde ou angor instable) pouvant influencer sur l'évolution des patients.

Le facteur de degré de risques thromboemboliques des patients inclus dans l'étude n'a pas été pris en compte. Ce risque peut être différent, en fonction de la cause sous-jacente au traitement par AOD (**Annexe 10**). Certains patients étaient, par conséquent plus à risque de développer des complications ischémiques.

Certains patients de l'étude prenaient un traitement antiagrégant plaquettaire (au long court) avant la chirurgie. Nous n'avons pas inclus cette variable dans notre analyse, en sachant que l'ensemble des patients avaient arrêté leur médication selon les recommandations en vigueur pour cette classe de médicament.

Les informations relatives à l'origine de l'anémie préopératoire n'ont pas été explorées dans l'étude.

Bien qu'au CHU de Liège, nous appliquons le principe de la transfusion restrictive, les conditions réelles de transfusion pour chaque patient ne sont pas détaillées, ainsi que leur pertinence.

6. Conclusion

La but de ce travail est d'exposer la problématique posée et la pertinence de modalités de gestions des AODs autour d'une chirurgie cardiaque, et en parallèle d'évaluer notre pratique actuelle au CHU de Liège.

Plus précisément, l'objectif est de mesurer l'efficacité des anciennes (GIHP1- 2011) et des nouvelles recommandations (GIHP2 - 2015) avant une chirurgie cardiaque (durée de l'interruption du traitement et recours ou non à un relais par HBPM).

A l'analyse de nos données, notre étude a évalué l'impact des différentes recommandations de gestion des AODs, par rapport à l'incidence des complications hémorragiques, thromboemboliques (TE) et l'évolution post-opératoire chez les opérés cardiaques.

Nos résultats suggèrent qu'au niveau des saignements, il n'y a pas de différences cliniquement pertinente entre les groupes. Par contre, en terme de consommation de produits sanguins, une disparité se dessine. Une plus grande proportion de patients du groupe GIHP1 a bénéficié de transfusion de sang homologue.

Cependant, cette tendance est à ajuster en fonction d'un taux de patients anémiques plus important dans ce groupe. En effet l'anémie est considéré dans la littérature comme un facteur prédictif primordial du recours à la transfusion.

Au niveau thrombo-embolique, les résultats ne révèlent pas de différences significatives selon les groupes suivant les anciennes ou les nouvelles recommandations.

Malgré la non prise en compte dans l'analyse du degré de risque TE chez les patients (**Annexe 10**) lors de l'application des recommandations, il n'apparaît pas de différence dans la survenue d'évènements ischémiques. Ces constatations, en phase avec la littérature actuelle, ouvre le débat de la légitimité du relais HBPM en préopératoire, en l'absence de risques majeurs de complications TE.

Dans notre population, et quelle que soit les modalités de gestion des AODs, les chiffres concernant la transfusion homologue (sang de banque) sont bas comparés aux chiffres présents dans la littérature.

Au niveau postopératoire, l'évolution des deux groupes de patients **GIHP1** et **2** sont semblables. Les taux de mortalité à 30 jours sont également similaires entre les deux groupes, et sont superposables aux études de chirurgie cardiaque de l'adulte.

Notre étude nous a permis d'évoquer, de souligner l'importance de la détection et du management de l'anémie préopératoire. Il s'agit d'un point d'attention à ne pas négliger en chirurgie cardiaque, compte tenu des répercussions sur le risque transfusionnel, ainsi que le pronostic du patient.

Il semble important de souligner dans ce travail, que la gestion des AODs selon les recommandations du **GIHP1** (2011) et du **GIHP2** (2015) telles qu'appliquées au CHU de Liège, n'ont pas montré de résultats délétères.

Cela signifie que malgré le peu de standardisation existantes pour la gestion des AODs, nous avons su ajuster notre pratique de manière adéquate.

Néanmoins, d'autres études randomisées sont nécessaires pour continuer d'explorer cette thématique.

7. Bibliographie

Albaladejo P. et al. Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP)-Septembre 2015. Référentiel SFAR 2016.

Besser, M. W., Ortmann, E., Klein, A. A. Haemostatic management of cardiac surgical haemorrhage. (2015) *Anaesthesia* (Vol. 70). <https://doi.org/10.1111/anae.12898>.

Beyer-Westendorf J., Gelbricht V., Förster K. et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *European heart journal* (2014) 35, 1888-1896. DOI: 10.1093/eurheartj/eh557.

Boer, Christa, Michael I. Meesters, Milan Milojevic, Umberto Benedetto, Daniel Bolliger, Christian von Heymann, Anders Jeppsson, et al. 2018. "2017 EACTS/EACTA Guidelines on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery." *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.06.026>.

Bonhomme, F. (2014). LE SAIGNEMENT AU BLOC OPÉRATOIRE.

Douketis J., Spyropoulos A., Spencer F et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physician evidence-based clinical practice guidelines, Volume 141, issue 2, supplement, E326S-E350S, February 2012.

Douketis J., Spyropoulos A., Anderson J. et al. The Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) Study for Patients on a Direct Oral Anticoagulant Who Need an Elective Surgery or Procedure: Design and Rationale. *Thromb Haemost.* August 2017; 117: 2415-2424. Doi: 10.1160/TH17-08-0553.

Dyke, Cornelius, Solomon Aronson, Wulf Dietrich, Axel Hofmann, Keyvan Karkouti, Marcel Levi, Gavin J. Murphy, et al. 2014. "Universal Definition of Perioperative Bleeding in Adult Cardiac Surgery." *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.070>.

Erdoes G., Martinez Lopez De Arroyabe B., Bollinger D. et al. International consensus statement on the peri-operative management of direct oral anticoagulants in cardiac surgery. *Anaesthesia* July 2018, 73, 1535-1545. Doi: 10.1111/anae.14425.

Fang Z., Navaei A., Hensch L. et al. Hemostatic management of extracorporeal circuits including cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation. *Seminars in thrombosis & hemostasis* 2020, 46(01): 062-072. DOI: 10.1055/s-0039- 3400273.

Fox, V., Kleikamp, A., Dittrich, M., Zittermann, A., Flieder, T., Knabbe, C., Gummert, J. Birschmann, I. (2021). Direct oral anticoagulants and cardiac surgery: A descriptive study of preoperative management and postoperative outcomes. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (5), 1864-1874.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.119>.

Gabet A., Chatignoux E. et al. Estimation de l'incidence de la fibrillation atriale (FA) traitée par anticoagulant oraux (ACO) et de son évolution en France entre 2010 et 2016' March 2019. Volume7, supplement 2, S71 <https://doi.org/10.1016/j.respe.2019.01.003>

Gómez-Outes, A., Suárez-Gea, M. L., Lecumberri, R., Terleira-Fernández, A. I., Vargas-Castrillón, E., & Rocha, E. (2013). Potential role of new anticoagulants for prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. In *Vascular health and risk management* (Vol. 9, pp. 207–228). <https://doi.org/10.2147/vhrm.s35843>. (figure 1).

Gross, Irwin, Burkhardt Seifert, Axel Hofmann, and Donat R. Spahn. 2015. "Patient Blood Management in Cardiac Surgery Results in Fewer Transfusions and Better Outcome." *Transfusion* 55 (5): 1075–81. <https://doi.org/10.1111/trf.12946>.

Hassan K. et al. Bleeding Complications After Use of Novel Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 2018; 105(3) : 702-8.

Hassan K., Kannmacher J., Wohlmuth P. et al. Cytosorb adsorption during emergency cardiac operations in patients at high risk of bleeding. *The annals of thoracic surgery*. January 2019. Volume 108(1): 45-51. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.12.032>.

Hegemann C., Ganter C., Widmer M. et al. Ongoing redistribution of dabigatran necessitates repetitive application of idarucizumab. *British Journal of Anaesthesia* Volume 121, Issue 2, August 2018, Pages 505-508.

Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *European Heart Journal*. June 2016, ehw058. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw058.

Hutton B. Fergusson D. Tinmouth A et al. Transfusion rates vary significantly amongst Canadian medical centres. (2005), 52(6), 581–590. doi:10.1007/bf03015766.

Jourdi G., Le Bonniec B., Gouin-Thibault I. Stratégies de neutralisation de l'effet des anticoagulants oraux directs : revue de la littérature. *Hématologie* 2019 ; 25(5) : 233- 247. doi : 10.1684/hma.2019.1490.

Karkouti, K., Wijeyesundera, D. N., Beattie, W. S., Callum, J. L., Cheng, D., Dupuis, J. Y., Kent, B., Mazer, D., Rubens, F. D., Sawchuk, C., & Yau, T. M. Variability and predictability of large-volume red blood cell transfusion in cardiac surgery: A multicenter study. (2007) *Transfusion*, (11), 2081–2088. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01432>.

Karkouti, K., Grocott, H. P., Hall, R., Jessen, M. E., Kruger, C., Lerner, A. B., MacAdams, C., Mazer, C. D., de Medicis, É., Myles, P., Ralley, F., Rheault, M. R., Rochon, A., Slaughter, M. S., Sternlicht, A., Syed, S., & Waters, T. (2015). Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as potentially modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: a historical multicentre cohort study. *Canadian Journal of Anesthesia*, 62(4), 377–384. <https://doi.org/10.1007/s12630-014-0302-y>

Kashani, Hessam H., Carly Lodewyks, Morvarid S. Kavosh, Maya M. Jeyaraman, Christine Neilson, George Okoli, Rasheda Rabbani, Ahmed M. Abou-Setta, Ryan Zarychanski, and Hilary P. Grocott. 2020. "The Effect of Restrictive versus Liberal Transfusion Strategies on Longer-Term Outcomes after Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis with

Trial Sequential Analysis.” Canadian Journal of Anesthesia. Springer.

<https://doi.org/10.1007/s12630-020-01592-w>.

Khabori, M., Riyami, A., Siddiqi, M. S., Sarfaraz, Z. K., Ziadinov, E., & al Sabti, H. Impact of cell saver during cardiac surgery on blood transfusion requirements: a systematic review and meta-analysis. (2019) In *Vox Sanguinis* (Vol. 114, Issue 6, pp. 553–565). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/vox.12824>.

Khan JH, Green EA, Chang J, Ayala AM, Barkin MS, Reinys EE, Stanton J, Stanten RD. Blood and Blood Product Conservation: Results of Strategies to Improve Clinical Outcomes in Open Heart Surgery Patients at a Tertiary Hospital. *J Extra Corpor Technol*. 2017 Dec;49(4):273-282. PMID: 29302118; PMCID: PMC5737420.

Kherad O. Transfusion sanguine : optimiser l ’ utilisation d ’ une ressource rare et coûteuse. *Rev médical suisse*. 2017;13:276–8.

Koch, C. G., Li, L., Duncan, A. I., Mihaljevic, T., Cosgrove, D. M., Loop, F. D., Starr, N. J; Blackstone, E. H. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. (2006) *Critical Care Medicine* (6), 1608–1616. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217920.48559>.

Kozek-langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Santullano A, Haas T, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur Soc Anaesthesiol*. 2013;270–382.

LaPar DJ, Crosby IK, Ailawadi G, et al; Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Blood product conservation is associated with improved outcomes and reduced costs after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145 (03):796–803, discussion 803–804.

Levy J. et Connors J. Andexanet Alfa use in cardiac surgical patients: a Xa inhibitor and heparin reversel agent.’ *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2021 Jan;35(1): 265-266. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.091>.

Lin, D. M., Lin, E. S., Tran, M. H. Efficacy and safety of erythropoietin and intravenous iron in perioperative blood management: A systematic review. (2013) *Transfusion Medicine Reviews* (Vol. 27, Issue 4, pp. 221–234). <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.09.001>

Maneno J., Genevieve L et al. Andexanet Alfa, the possible alternative to protamine for reversal of unfractionated heparin. *Annals of pharmacotherapy*. 2021 Feb;55(2): 261- 264. <https://doi.org/10.1177%2F1060028020943160>

Mazer, C. D., Whitlock, R. P., Fergusson, D. A., Hall, J., Belley-Cote, E., Connolly, K., Khanykin, B., Gregory, A. J., de Médicis, É., McGuinness, S., Royse, A., Carrier, F. M., Young, P. J., Villar, J. C., Grocott, H. P., Seeberger, M. D., Fremes, S., Lellouche, F., Syed, S., Shehata, N. (2017). Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2133–2144. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1711818>.

Meyer G. A la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants.' *Revue des maladies respiratoires*. (2011) 28, 951-953.

Murphy, Gavin J., Barnaby C. Reeves, Chris A. Rogers, Syed I.A. Rizvi, Lucy Culliford, and Gianni D. Angelini. 2007. "Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost after Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery." *Circulation* 116 (22): 2544–52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977>.

Murphy, Gavin J., Katie Pike, Chris A. Rogers, Sarah Wordsworth, Elizabeth A. Stokes, Gianni D. Angelini, and Barnaby C. Reeves. 2015. "Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery." *New England Journal of Medicine* 372 (11): 997–1008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1403612>.

Nguyen, Q., Meng, E., Berube, J., Bergstrom, R., & Lam, W. Preoperative anemia and transfusion in cardiac surgery: a single-centre retrospective study. (2021) *Journal of Cardiothoracic Surgery* (1). <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01493>

Omae T., Keito K, Masateru Kumemura et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Journal of Anesthesia* (2019) 33 :551-561. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00540-019-02653-1>.

Padmanabhan, H., Brookes, M. J., Nevill, A. M., & Luckraz, H. (2019). Association Between Anemia and Blood Transfusion With Long-term Mortality After Cardiac Surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. (2019) (3), 687–692.

<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.04.044>

Pernod G., Albaladejo P., Godier A. & al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013. *Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2013 oct; 32(10): 691-700. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2013.04.016>.

Shaw J, de Wit C., Le Gal G. et al. Thrombotic and bleeding outcomes following perioperative interruption of direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolic disease. *Journal of thrombosis and haemostasis* (2017), volume 15, Issue 5. DOI : 10.1111/jth.13670

Sié P, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-xa inhibitors. Recommendations of the working group on perioperative haemostasis and the french study group on thrombosis and haemostasis. *Archives of cardiovascular diseases*. 2011, 104:669-676.

Siegel, Deborah, Jovana Yudin, Scott Kaatz, James D Douketis, Wendy Lim, and Alex C Spyropoulos. 2012. "Vascular Medicine Periprocedural Heparin Bridging in Patients Receiving Vitamin K Antagonists Systematic Review and Meta-Analysis of Bleeding and Thromboembolic Rates." *Circulation* 126: 1630–39.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA>.

Stebelski L., Brichant J-F, Piérard L et al. Perioperative management of direct oral anticoagulants: not much evidence but several different approaches. *Rev Med Liege*. 2014 Dec, 69(12): 671-9.

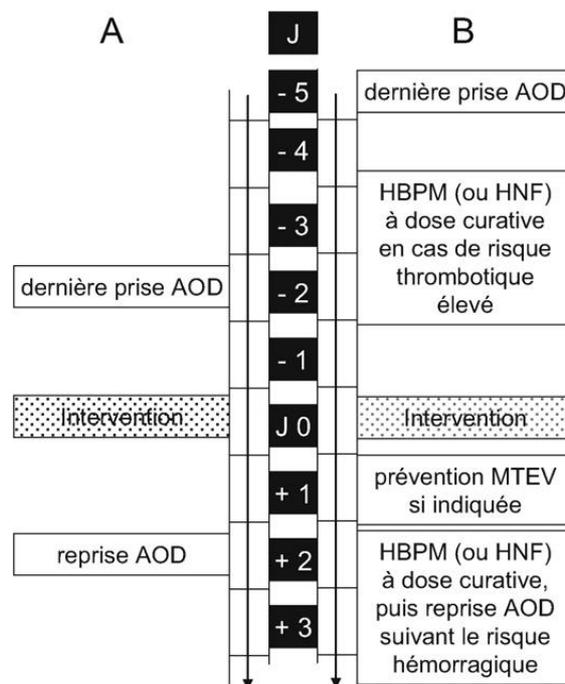
Spyropoulos, A. C., A. Al-Badri, M. W. Sherwood, and J. D. Douketis. 2016. "Periprocedural Management of Patients Receiving a Vitamin K Antagonist or a Direct Oral Anticoagulant Requiring an Elective Procedure or Surgery." *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jth.13305>.

Surgenor, D. M., Churchill, W. H., Wallace, E. L., Rizzo, R. J., McGurk, S., Goodnough, L. T., Kao, K. J., Koerner, T. A. W., Olson, J. D., & Woodson, R. D. The specific hospital significantly affects red cell and component transfusion practice in coronary artery bypass graft surgery: A study of five hospitals. (1998) *Transfusion* (2), 122–134.
<https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1998.38298193094>.

8. Annexes

Annexe 1 : Propositions du GIHP: Gestion péri-opératoire et post-opératoire des AOD

(A) sans relais HBPM, (B) avec relais HBPM.



Annexe 2 : Proposition du GIHP après 2015: Gestion péri-opératoire et post-opératoire des AOD en fonction du risque hémorragique et de la fonction rénale.

GIHP <small>Groupe d'Expertise en Hémostase péri-opératoire</small>	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé	
	Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban
dabigatran			Cockcroft ≥ 50 ml/mn Dernière prise à J-4
			Cockcroft 30-49 ml/mn Dernière prise à J-5
Pas de relais Pas de dosage			
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée <hr/> Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)	

Annexe 3 : posologie des AODs selon l'indication

Tableau 2. Indications et posologies usuelles des AOD.

	dabigatran Pradaxa®	rivaroxaban Xarelto®	apixaban Eliquis®	edoxaban Lixiana®
Prévention de la TVP après chirurgie orthopédique majeure	220 mg x 1/j ou 150 mg x 1/j si : ClCr 30-50 ml/min, inhibiteurs P-gp, âge ≥ 75 ans PTH : 28-35 jours PTG : 10 jours	10 mg x 1/j PTH : 5 semaines PTG : 2 semaines	2,5 mg x 2/j PTH : 32-38 jours PTG : 10-14 jours	NA
Traitement de la TVP ou EP Prévention de la MTEV au long cours	150 mg x 2/j ou 110 mg x 2/j si : âge ≥ 80 ans ou prise de verapamil	15 mg x 2/j (3 semaines), puis 20 mg x 1/j	10 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 5 mg x 2/j puis 2,5 mg x 2/j en prévention des récurrences après 6 mois de traitement d'une TVP ou EP	60 mg x 1/j ou 30 mg x 1/j si : ClCr 15-50 ml/min, poids ≤ 60kg, inhibiteurs P-gp
Prévention des AVC et embolies dans la FA non valvulaire	150 mg x 2/j ou 110 mg x 2/j si : âge ≥ 80 ans ou prise de verapamil	20 mg x 1/j ou 15 mg x 1/j si : ClCr 30-49 ml/min	5 mg x 2/j ou 2,5 mg x 2/j si : 2 critères : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60kg, créatinine ≥ 133µmol/l	60 mg x 1/j ou 30 mg x 1/j si : ClCr 15-50 ml/min, poids ≤ 60kg, inhibiteurs P-gp

Annexe 4 : Risque hémorragique selon l'EHRA

TABLEAU III. RISQUE HÉMORRAGIQUE PRESSENTI D'UNE CHIRURGIE ÉLECTIVE D'APRÈS L'EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION (EHRA) (6)

<p>Intervention à faible risque hémorragique Chirurgie bucco-dentaire : extraction de 1 à 3 dents, chirurgie de la gencive, incision d'abcès, mise en place d'implant Ophtalmologie : cataracte Endoscopie sans prélèvement-exérèse Dermatologie : abcès, naevus</p>
<p>Intervention à risque hémorragique modéré Endoscopie avec biopsie-exérèse Biopsie prostate-vessie Electrophysiologie (y compris cavité gauche avec une ponction trans-septale) Coronarographie Pace-maker ou défibrillateur implantable</p>
<p>Intervention à risque hémorragique élevé Electrophysiologie complexe Ponction péri-neuraxiale et neurochirurgie Chirurgie thoracique Chirurgie abdominale Chirurgie orthopédique majeure Biopsie hépatique ou rénale Chirurgie de prostate (y compris trans-urétrale)</p>

(Heidbuchel H. & al 2016, European Heart Rhythm Association)

Annexe 5: Réponse à la demande du comité d'éthique hospitalo-facultaire

Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège (707)



Sart Tilman, le 12 novembre 2019

Monsieur le **Prof. J.-F. BRICHANT**
Madame **Claire GUARIN**
Service d'ANESTHESIE-REANIMATION
CHU B35

Concerne: Votre demande d'avis au Comité d'Ethique
Notre réf: 2019/288

"Evaluation de l'implémentation de nouvelles recommandations du GIHP (groupe francophone d'intérêt pour l'hémostase péri-opératoire concernant la gestion péri-opératoire des AODs (anticoagulants oraux directs)) sur l'évolution post-opératoire chez les patients anti-coagulés au long cours et bénéficiant d'une chirurgie cardiaque élective de l'adulte; étude rétrospective. "
Protocole : 26/09/2019

Cher Collègue,

Le Comité constate que votre étude est purement rétrospective et n'entre pas dans le cadre de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Le Comité d'Ethique n'a dès lors pas d'objection éthique à la réalisation de cette étude.

Vous trouverez, sous ce pli, la composition du Comité d'Ethique.

Je vous prie d'agréer, Cher Collègue, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Prof. V. SEUTIN
Président du Comité d'Ethique

Note: l'original de la réponse est envoyé au Chef de Service, une copie à l'Expérimentateur principal.

C.H.U. Sart Tilman, Domaine Universitaire du Sart Tilman – B35, 4000 LIEGE 1
Président : Professeur V. SEUTIN
Vice-Président : Professeur J. DEMONTY
Secrétaire exécutif : Docteur G. DAENEN
Secrétariat administratif : R. CHANET – A. ZANZEN - Coordinatrice scientifique : E. RUBENS
Tel : 04 366 83 10 – Fax : 04 366 74 41 - Mail : ethique@chu.ulg.ac.be
Infos disponibles sur: <http://www.chuliege.be/orggen.html#ceh>

Annexe 6 :

25 LES 10 PRODUITS LES PLUS VENDUS DANS LE MONDE EN 2020

Source : IQVIA

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2020
HUMIRA	AbbVie	Antirhumatismes	2,4 %
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	1,4 %
KEYTRUDA	MSD	Anticancéreux	1,2 %
XARELTO	Bayer	Antithrombotique	1,0 %
STELARA	Janssen-Cilag	Immunosuppresseur	0,9 %
LANTUS	Sanofi	Antidiabétique	0,8 %
TRULICITY	Lilly	Antidiabétique	0,8 %
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	0,7 %
BIKTARVY	Gilead	VIH	0,7 %
OPDIVO	BMS	Anticancéreux	0,7 %
Total			10,8 %

Annexe 7: Définition universelle des saignements périopératoires (UDPB: Universal definition of perioperative bleeding)

TABLE 1. Bleeding categories according to the UDPB in adult cardiac surgery (if different categories indicate mixed definitions of bleeding, the worst definition applies)

Bleeding definition	Sternal closure delayed	Postoperative chest tube						PCCs	rFVIIa	Reexploration/tamponade
		blood loss within 12 hours (mL)	PRBC (units)	FFP (units)	PLT (units)	Cryoprecipitate				
Class 0 (insignificant)	No	<600	0*	0	0	No	No	No	No	
Class 1 (mild)	No	601-800	1	0	0	No	No	No	No	
Class 2 (moderate)	No	801-1000	2-4	2-4	Yes	Yes	Yes	No	No	
Class 3 (severe)	Yes	1001-2000	5-10	5-10	N/A	N/A	N/A	No	Yes	
Class 4 (massive)	N/A	>2000	>10	>10	N/A	N/A	N/A	Yes	N/A	

UDPB, Universal definition for perioperative bleeding; PRBC, packed red blood cells; FFP, fresh frozen plasma; PLT, platelet concentrates; PCCs, prothrombin complex concentrates; rFVIIa, recombinant activated factor VII; N/A, not applicable. *Correction of preoperative anemia or hemodilution only; the number of PRBCs used should only be considered in the UDPB when accompanied by other signs of perioperative bleeding.

Annexe 8 : Classification de l'anémie selon l'OMS

	Femme	Homme
Anémie légère	Hb 110-119 g/l	Hb 110-129 g/l
Anémie modérée	Hb 80-109 g/l	Hb 80-109 g/l
Anémie sévère	Hb <80 g/l	Hb <80 g/l

Tableau 1 : Sévérité de l'anémie selon l'OMS. Hb : hémoglobine.

Annexe 9 : Gestion du capital sanguin en pré, per et post opératoire (Haute Autorité de Santé - juillet 2020)

participer à la définition du protocole de traitement. Les trois piliers du PBM sont déclinés à chaque étape : pré, per et post opératoire.

OPTIMISER LA MASSE SANGUINE	MINIMISER LES PERTES SANGUINES	OPTIMISER LA TOLERANCE A L'ANEMIE
Phase préopératoire		
<p>Rechercher les anémies, identifier les causes, corriger le problème.</p> <p>Demander un avis spécialisé, si nécessaire.</p> <p>Envisager les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), si l'anémie nutritionnelle est écartée/traitée.</p> <p>Programmer la chirurgie réglée après la prise en charge de l'anémie.</p> <p>Note : l'anémie non prise en charge est une contre-indication à la chirurgie réglée.</p>	<p>Identifier et gérer les risques de saignement</p> <p>Prendre en charge de façon spécifique les patients sous anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires</p> <p>Limiter les prises de sang destinées aux examens biologiques</p> <p>Mettre en place une transfusion autologue différée dans certains cas</p>	<p>Comparer les pertes sanguines attendues à la perte sanguine tolérable pour le patient.</p> <p>Evaluer/optimiser la réserve physiologique (ex : fonction cardiaque et pulmonaire).</p> <p>Etablir un protocole personnalisé de soins, dont des mesures d'épargne sanguine et une stratégie transfusionnelle restrictive adaptées.</p>
Phase peropératoire		
<p>Coordonner l'intervention avec l'optimisation de l'érythropoïèse et de la masse sanguine</p> <p>Mettre en œuvre les mesures d'épargne sanguine</p> <p>Utiliser les médicaments minimisant les saignements</p>	<p>Hémostase et techniques chirurgicales méticuleuses</p> <p>Récupérer/transfuser le sang épanché</p> <p>Mettre en œuvre des protocoles de prise en charge anesthésique adapté (ex : maintien normothermie)</p> <p>Utiliser des médicaments limitant le saignement (antifibrinolytiques)</p>	<p>Optimiser le débit cardiaque ventilation, oxygénation</p> <p>Mettre en œuvre les mesures d'épargne sanguine</p> <p>Appliquer la stratégie de transfusion restrictive</p>
Phase post-opératoire		
<p>Traiter les carences nutritionnelles (ex : carences en fer, folates)</p> <p>Envisager les ASE, si approprié</p> <p>Eviter les interactions médicamenteuses aggravant les saignements de l'anémie</p>	<p>Surveiller attentivement et prendre en charge les saignements et traitements anticoagulants</p> <p>Maintenir la normothermie (sauf indication contraire)</p> <p>Récupérer/transfuser le sang drainé</p> <p>Utiliser les médicaments limitant le saignement</p> <p>Limiter les prises de sang destinées aux examens biologiques</p>	<p>Optimiser l'apport d'oxygène</p> <p>Minimiser la consommation d'oxygène</p> <p>Mettre en œuvre les mesures d'épargne sanguine</p> <p>Prévenir/traiter les infections</p> <p>Appliquer la stratégie de transfusion restrictive</p>

Données chiffrées à l'appui de la demande de la SFAR et du CNAO

Annexe 10 : Stratification des risques thrombo-embolique

Table 2 TE risk stratification			
Risk Category	Mechanical Heart Valve	Atrial Fibrillation	VTE
High >10% risk of ATE per year -or- >10% risk of VTE per month	Mechanical mitral valve Caged ball/tilting disc mitral/aortic valve Stroke <3 mo	CHADS ₂ = 5–6 CHA ₂ DS ₂ Vasc score ≥7 Stroke/TIA <3 mo Rheumatic valvular heart disease	VTE within <3 mo Protein C, protein S, or antithrombin deficiency Multiple thrombophilias VTE associated with IVC filter Cancer-associated VTE ^a
Moderate 4%–10% risk of ATE per year -or- 4%–10% risk of VTE per month	Bileaflet AVR with major risk factors for stroke (atrial fibrillation or any of the CHADS ₂ components)	CHADS ₂ = 3–4 CHA ₂ DS ₂ Vasc score = 5–6	VTE within 3–12 mo Recurrent VTE Heterozygous factor V Leiden, heterozygous prothrombin gene mutation Active cancer or recent history of cancer (within 5 y if history of cancer, excluding nonmelanomatous skin cancer).
Low <4% risk of ATE per year -or- <2% risk of VTE per month	Bileaflet AVR without major risk factors for stroke (no atrial fibrillation or none of the CHADS ₂ components)	CHADS ₂ = 0–2 CHA ₂ DS ₂ Vasc = 1–4	VTE within >12 mo

Abbreviations: AVR, aortic valve replacement; IVC, inferior vena cava; TIA, transient ischemic attack.

^a Pancreatic cancer, myeloproliferative neoplasm, glioblastoma multiforme, gastric cancer.

Adapted from Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e326S-e350S; and Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. J Thromb Haemost 2019;17(11):1966-1972; with permission.

Annexe 11: EuroSCORE II

Tableau. Facteurs de risque et coefficients de l'EuroSCORE II.

Facteur de risque	Coefficient
NYHA	
II	0,1070545
III	0,2958358
IV	0,5597929
Angor CCS4	0,2226147
Diabète insulino-dépendant	0,3542749
Âge	0,0285181
Sexe féminin	0,2196434
Artériopathie extracardiaque	0,5360268
BPCO	0,1886564
Atteinte de la mobilité	0,2407181
Intervention redux	1,118599
Insuffisance rénale	
Sous-dialyse	0,6421508
Clairance de la créatinine < 50	0,8592256
Clairance de la créatinine < 50-85	0,303553
Endocardite active	0,6194522
État critique (TV, FV, MCE, etc.)	1,086517
Fonction ventriculaire gauche	
Atteinte modérée	0,3150652
Atteinte sévère	0,8084096
Atteinte très sévère	0,9346919
Infarctus récent	0,1528943
Pression artérielle pulmonaire systolique	
31-55 mmHg	0,1788899
> 55 mmHg	0,3491475
Urgence	
Urgent	0,3174673
Extrême urgence	0,7039121
Sauvetage	1,362947
Nombre de procédures	
1 autre que pontages coronariens	0,0062118
2	0,5521478
3+	0,9724533
Geste sur l'aorte thoracique	0,6527205

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive; FV: fibrillation ventriculaire; MCE: massage cardiaque extrême; TV: tachycardie ventriculaire.

(How to assess the surgical risk from scores? La letter du cardiologue 2013)

Annexe 12 : Tableau - patients anémiques de l'étude

Tableau : Consommations de produits sanguins et anémie préopératoire

Échantillon : n=259		Groupes : GIHP 1 (n=56)		GIHP 2 (n=203)	
Patients anémiques ¹ : n=57 (22%)		n=19 (34%)		n=38 (19%)	
Variables					p-valeur
Proportion de patients ayant consommé au moins une unité de globules rouges (UGR²)					
Consommation UGR en salle d'opération:		N		n	
- Ensemble des patients	9 (16.1)	56	11 (5.4)	203	0.019
- Chez patients avec anémie préopératoire	8 (42.1)	19	7 (18.4)	38	0.055
- Chez patients sans anémie préopératoire	1 (2.7)	37	4 (2.4)	165	1
Consommation UGR à l'USI³ :					
- Ensemble des patients	9 (16.1)	56	21 (10.3)	203	0.236
- Chez patient avec anémie préopératoire	6 (31.6)	19	9 (23.7)	38	0.523
- Chez patient sans anémie préopératoire	3 (8.1)	37	12 (7.3)	165	0.741

Tableau : Les données sont exprimées en nombre (%).

Anémie¹: Définition de l'anémie selon l'OMS - <12g/dL chez les femmes et <13g/dL chez les hommes.

UGR²: Unité de globules rouges

USI³: Unité de soins intensifs