

---

**Mémoire, y compris stage professionnalisant[BR]- Séminaires  
méthodologiques intégratifs[BR]- Mémoire : Influence de la gestion séparée des  
aspirations sur la réponse inflammatoire en postopératoire de pontages  
coronaires à l'hôpital de la Citadelle de Liège**

**Auteur :** Massaro, Anthony

**Promoteur(s) :** 20341; 20342

**Faculté :** Faculté de Médecine

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

**Année académique :** 2022-2023

**URI/URL :** <http://hdl.handle.net/2268.2/16948>

---

*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.*

---

INFLUENCE DE LA GESTION SÉPARÉE DES ASPIRATIONS  
SUR LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE EN  
POSTOPÉRATOIRE DE PONTAGES CORONAIRES À  
L'HÔPITAL DE LA CITADELLE DE LIÈGE

Mémoire présenté par **Anthony MASSARO** en vue de  
l'obtention du grade de Master en Sciences de la Santé  
publique Finalité *Patient Critique*, option *Perfusion*

**Année académique 2022-2023**



**INFLUENCE DE LA GESTION SÉPARÉE DES ASPIRATIONS  
SUR LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE EN  
POSTOPÉRATOIRE DE PONTAGES CORONAIRES À  
L'HÔPITAL DE LA CITADELLE DE LIÈGE**

Promoteur

**Dr DULIERE Guy-Loup**

Co-Promoteur

**M. LIZIN Justin**

Mémoire présenté par **Anthony MASSARO**

en vue de l'obtention du grade de Master en

Sciences de la Santé publique Finalité *Patient*

*Critique, Option Perfusion*

**Année académique 2022-2023**

## **Remerciements**

Je remercie toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire :

Dr. Dulière Guy-Loup , anesthésiste-réanimateur aux Soins Intensifs de la Citadelle de Liège, pour sa disponibilité, sa patience et ses remarques qui m'ont permis de stimuler ma réflexion critique ;

M. Lizin Justin, Chef d'Unité de Perfusion à la Citadelle de Liège, pour ses diverses recommandations et son suivi quotidien ;

Les Drs Sanoussi Ahmed et De Brabandere Kristof, chirurgiens cardiothoraciques et vasculaires de la Citadelle de Liège ;

M. Lagny Marc-Gilbert, Chef d'Unité de Perfusion au CHU de Liège, Coordinateur du Certificat en Perfusion et du Master en Sciences de la Santé Publique en option « Perfusion » à l'Université de Liège, et M. Koch Jean-Noël, perfusionniste au CHU de Liège, pour leurs précieux conseils ;

Aux corps professoraux de l'Université de Liège du Master en Sciences de la Santé publique ;

Les membres de ma famille, pour la motivation apportée et la relecture du mémoire ;

Enfin je remercie ma compagne, Mme Raniolo Laura , qui suit les mêmes études, et avec qui avec qui je forme un binôme remarquable. Je la remercie pour sa patience, son aide , sa capacité à me motiver et à croire en moi.

## **Abréviation :**

- **ACT** : *Activated clotting time*
- **BH** : Balance hydrique
- **C.E.C.** : Circulation extracorporelle
- **CRP** : Protéine C réactive
- **DAMPs** : *Damage associated molecular patterns*
- **EBCP** : *European Board of Cardiovascular Perfusion*
- **GB**: Globules blancs
- **GCA** : *Gestion « conventionnelle » des aspirations*
- **GSA** : Gestion séparée des aspirations
- **P25** : 25<sup>e</sup>percentile
- **P75** : 75<sup>e</sup>percentile
- **PaO<sub>2</sub>**: Pression partielle artérielle en oxygène
- **FIO<sub>2</sub>**: Fraction inspirée en oxygène
- **TNF- $\alpha$**  : *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*
- **IL-1 $\beta$**  : Interleukine 1 $\beta$
- **RLG** : Récupérateur laveur de globules rouges
- **VG** : Ventricule gauche

# Table des matières

<b><u>PRÉAMBULE</u></b> .....	<b>1</b>
<b><u>1. INTRODUCTION</u></b> .....	<b>2</b>
1.1. LA CHIRURGIE CARDIAQUE.....	2
1.2. LA RÉACTION INFLAMMATOIRE .....	2
1.3. LES CAUSES DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE DURANT UNE INTERVENTION CARDIAQUE .....	3
1.3.1. LE TRAUMATISME DÛ À L'ACTE CHIRURGICAL.....	3
1.3.2. LA CIRCULATION EXTRACORPORELLE .....	3
1.4. ORIGINE DE LA RECHERCHE .....	6
1.5. GESTION SÉPARÉE DES ASPIRATIONS (GSA) .....	6
1.5.1. TRAITEMENT DU SANG ÉPANCHÉ ET GSA.....	7
1.5.2. HÉMODILUTION .....	8
1.6. INTÉRÊT DE LA RECHERCHE ET INTÉRÊT EN SANTÉ PUBLIQUE .....	8
<b><u>2. QUESTION DE RECHERCHE</u></b> .....	<b>9</b>
<b><u>3. OBJECTIF PRINCIPAL</u></b> .....	<b>9</b>
3.1. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	9
<b><u>4. HYPOTHÈSE</u></b> .....	<b>10</b>
4.1. HYPOTHÈSES SECONDAIRES .....	10
<b><u>5. MATÉRIEL ET MÉTHODES</u></b> .....	<b>10</b>
5.1. TYPE D'ÉTUDE .....	10
5.2. POPULATION ÉTUDIÉE .....	10
5.2.1. POPULATION CIBLE : .....	10
5.2.2. POPULATION ACCESSIBLE : .....	10
5.2.3. ÉCHANTILLON : .....	10
5.3. MÉTHODE D'ÉCHANTILLONNAGE.....	11
5.4. CRITÈRES D'INCLUSION .....	12
5.5. CRITÈRES D'EXCLUSION.....	13
5.6. PARAMÈTRES ÉTUDIÉS.....	13
5.7. OUTILS DE COLLECTE DE DONNÉES .....	15
5.8. ORGANISATION DE COLLECTE DE DONNÉES .....	15
5.9. PLANIFICATION DE LA COLLECTE DES DONNÉES.....	16
5.10. TRAITEMENT DES DONNÉES ET MÉTHODE D'ANALYSE.....	16
5.10.1. MÉTHODES STATISTIQUES.....	16
5.11. RÉDUCTION DES BIAIS.....	18
5.12. CONTRÔLES DE QUALITÉ (APPROCHE QUANTITATIVE) / CRITÈRES DE QUALITÉ (APPROCHE QUALITATIVE)...	20
5.13. ÉTUDE PILOTE .....	20

<b><u>6.</u></b>	<b><u>COMPOSITION DE L'ÉQUIPE DE RECHERCHE .....</u></b>	<b><u>20</u></b>
<b><u>7.</u></b>	<b><u>PROMOTEUR DE L'ÉTUDE.....</u></b>	<b><u>20</u></b>
<b><u>8.</u></b>	<b><u>ASPECTS RÉGLEMENTAIRES.....</u></b>	<b><u>21</u></b>
<b>8.1.</b>	<b>VIE PRIVÉE ET PROTECTION DES DONNÉES.....</b>	<b>21</b>
<b>8.2.</b>	<b>COMITE D'ETHIQUE .....</b>	<b>21</b>
<b><u>9.</u></b>	<b><u>EXPLOITATION DES RÉSULTATS ET PUBLICATIONS : .....</u></b>	<b><u>21</u></b>
<b><u>10.</u></b>	<b><u>RÉSULTATS DE L'ÉTUDE.....</u></b>	<b><u>22</u></b>
<b>10.1.</b>	<b>STATISTIQUES DESCRIPTIVES : .....</b>	<b>22</b>
<b>10.2.</b>	<b>COMPARAISON DE L'INTENSITÉ DE LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE, À DIFFÉRENTS TEMPS MESURÉS, ENTRE LES 2 GROUPES .....</b>	<b>23</b>
<b>10.3.</b>	<b>COMPARAISON DU VOLUME DES SAIGNEMENTS DANS LES DRAINS, À DIFFÉRENTS TEMPS POSTOPÉRATOIRES, ENTRE LES 2 GROUPES.....</b>	<b>25</b>
<b>10.4.</b>	<b>COMPARAISON DES DURÉES DE VENTILATION, EN POSTOPÉRATOIRE IMMÉDIAT, ENTRE LES 2 GROUPES ....</b>	<b>25</b>
<b>10.5.</b>	<b>COMPARAISON DE LA BALANCE HYDRIQUE DES PATIENTS, DANS LES DEUX GROUPES, À LA FIN DE LA C.E.C. ET À 24 HEURES POSTOPÉRATOIRE .....</b>	<b>26</b>
<b>10.6.</b>	<b>COMPARAISON DE LA DURÉE D'HOSPITALISATION AUX SOINS INTENSIFS AINSI QUE LA DURÉE TOTALE D'HOSPITALISATION .....</b>	<b>30</b>
<b>10.7.</b>	<b>COMPARAISON DE LA SURVIE, À 30 JOURS, ENTRE LES 2 GROUPES.....</b>	<b>32</b>
<b><u>11.</u></b>	<b><u>DISCUSSION.....</u></b>	<b><u>34</u></b>
<b>11.1.</b>	<b>POPULATION.....</b>	<b>34</b>
<b>11.2.</b>	<b>BIOMARQUEURS : .....</b>	<b>35</b>
<b>11.3.</b>	<b>SAIGNEMENT POSTOPÉRATOIRE .....</b>	<b>36</b>
<b>11.4.</b>	<b>DURÉE DE VENTILATION MÉCANIQUE.....</b>	<b>37</b>
<b>11.5.</b>	<b>DURÉE D'HOSPITALISATION .....</b>	<b>37</b>
<b>11.6.</b>	<b>BALANCE HYDRIQUE .....</b>	<b>38</b>
<b>11.7.</b>	<b>DURÉE DE SURVIE.....</b>	<b>42</b>
<b>11.8.</b>	<b>BIAIS.....</b>	<b>42</b>
<b><u>12.</u></b>	<b><u>CONCLUSION .....</u></b>	<b><u>43</u></b>
<b><u>13.</u></b>	<b><u>BIBLIOGRAPHIE.....</u></b>	<b><u>46</u></b>
<b><u>14.</u></b>	<b><u>ANNEXE.....</u></b>	<b><u>50</u></b>



## **Résumé**

### **Contexte :**

Limiter la réponse inflammatoire systémique est une des préoccupations de la chirurgie cardiaque moderne. Cette réaction physiologique est secondaire à divers aspects tels que : le traumatisme dû à l'acte chirurgical, la circulation extracorporelle et les lésions d'ischémie-reperfusion lors du clampage et déclampage aortique.

Cette étude se centralise sur la réponse inflammatoire systémique due à la circulation extracorporelle et plus précisément à la partie de celle-ci, secondaire à l'aspiration et à la réinjection du sang épanché du champ opératoire.

La littérature scientifique semble indiquer que la gestion séparée des aspirations du sang épanché, lors de la circulation extracorporelle, est une technique efficace pour limiter ce phénomène inflammatoire systémique.

### **Méthode :**

Une modification de pratique dans la gestion du sang épanché des aspirations a été introduite à la Citadelle de Liège. L'étude a permis de mesurer l'efficacité de ce changement, en comparant la réaction inflammatoire de deux groupes de patients qui ont été opérés de pontages coronaires dans ce même hôpital . Le premier groupe de patients a bénéficié de la gestion séparée des aspirations (99 patients) et le second groupe opéré selon la technique classique, c'est-à-dire sans gestion séparée des aspirations (97 patients).

### **Résultats :**

Suite à l'analyse des résultats, la fraction étudiée des biomarqueurs de la réponse inflammatoire n'est pas significativement différente entre les deux groupes de patients. Cependant, il existe une diminution significative de la balance hydrique à 24 heures postopératoire, pour le groupe de patients ayant bénéficié de la gestion séparée des aspirations.

### **Conclusion :**

La gestion séparée des aspirations influence peu les marqueurs étudiés de la réponse inflammatoire systémique.

Une étude de biomarqueurs plus sensibles et spécifiques devra être menée pour déceler une éventuelle réduction de cette réaction inflammatoire, due à la gestion séparée des aspirations .

**Mots clés :** réaction inflammatoire systémique, gestion séparée des aspirations du sang épanché, circulation extracorporelle, chirurgie cardiaque.

## **Abstract**

### **Context :**

The systemic inflammatory response is one of the concerns of modern cardiac surgery and is achieved through various means such as : trauma due to surgery, extracorporeal circulation, ischemia-reperfusion injury during aortic clamping and unclamping.

This study focuses on the systemic inflammatory response due to the extracorporeal circulation, and more specifically, the part of it generated by the suction- reinjection process of spilled blood from the operating field.

Based on the scientific literature, the separate management of suction of blood shed during extracorporeal circulation seems to be an effective technique to modulate this systemic inflammatory phenomenon.

### **Method :**

A modification of practice in the management of blood spilled from suction has been introduced at the Citadelle of Liège hospital. The study measured the effectiveness of this change by comparing the inflammatory response of two groups of patients who underwent coronary bypass surgery at this hospital. The first group of patients had separate management of suction (99 patients) and the second group of patients did not have separate management of suction (97 patients).

### **Results :**

According to the analysis of the results, certain biomarkers of the inflammatory response are not significantly different between the two groups of patients. However, we noted a significant decrease in water balance at 24 hours postoperatively for the separate management of suction group.

### **Conclusion :**

Separate management of suction has little influence on the systemic inflammatory response measured in this precise study protocol.

A study with more precise biomarkers will have to be carried out to measure the possible reduction of the inflammatory reaction due to the separate management of suction.

**Keywords:** systemic inflammatory reaction, separate management of effusion blood aspirations, extracorporeal circulation, cardiac surgery.

## Préambule

La rédaction de cette étude, concernant l'influence de la gestion séparée des aspirations sur la réponse inflammatoire, a été rédigée dans le cadre de l'obtention du grade de Master en Sciences de la Santé publique, Finalité Patient Critique, Option Perfusion . Également, dans le but de validation d'un changement de pratique, à l'hôpital de la Citadelle de Liège .

En effet, l'intérêt d'étudier cette problématique m'est venu en première année, lors d'un cours de Monsieur Lagny Marc-Gilbert, concernant la thématique de la gestion séparée des aspirations. De plus, en allant en stage de perfusion dans le service Chirurgie Cardiaque, Vasculaire et Thoracique du Centre Hospitalier Universitaire de Liège, j'ai directement été intéressé et interpellé par cette technique.

Étant jeune perfusionniste dans le service de Perfusion de la Citadelle de Liège, la gestion séparée des aspirations m'était inconnue puisque non appliquée.

Une rencontre avec l'ensemble du personnel du service de Chirurgie Cardiaque et Vasculaire de la Citadelle de Liège a été organisée. J'y ai exposé les bénéfices pour le patient, après avoir recensé la littérature scientifique. La technique a été validée et introduite le 1<sup>er</sup> mars 2022, à la Citadelle de Liège.

Pour confirmer les bénéfices apportés aux patients par cette technique, j'ai décidé d'entamer une étude analytique rétrospective le 1<sup>er</sup> janvier 2023, sur l'ensemble des patients bénéficiant de cette nouvelle procédure, comparativement aux patients dont le sang épanché était directement retransfusé.

# 1. Introduction

## 1.1. *La chirurgie cardiaque*

La chirurgie cardiaque prend son essor lors de la première moitié du 20<sup>e</sup> siècle. Cette chirurgie est en constante évolution, notamment grâce au développement de la circulation extracorporelle (C.E.C.). Cette technique a permis aux chirurgiens d'opérer au sein des cavités cardiaques. Le développement technique de la C.E.C. a amélioré considérablement le traitement chirurgical des pathologies cardiaques. Depuis les premières années de sa mise en application clinique, le domaine de la perfusion et des techniques chirurgicales cardiaques ne cessent d'évoluer (1).

## 1.2. *La réaction inflammatoire*

Une des principales préoccupations de la chirurgie cardiaque réside dans la modulation de la réponse inflammatoire systémique secondaire à l'agression chirurgicale et à l'exposition du sang et de ses éléments figurés aux surfaces synthétiques, non « *endothélialisées* », dites « biocompatibles », du circuit de C.E.C.. Les déclencheurs de cette réaction inflammatoire sont multiples. Citons parmi ceux-ci :

- **Le traumatisme dû à l'acte chirurgical (2);**
- **La circulation extracorporelle (3);**
- **Les lésions d'ischémie-reperfusion lors du clampage / déclampage aortique (2).**

L'organisme des êtres humains est défendu contre les agents pathogènes infectieux et les perturbations homéostatiques externes par le système immunitaire. Ce système est responsable d'une réaction inflammatoire adaptée qui va lui permettre de se défendre contre ces perturbations. A contrario, une réponse inadaptée (insuffisante ou excessive) du système immunitaire cause des dommages à l'organisme(4).

### 1.3. *Les causes de la réaction inflammatoire durant une intervention cardiaque*

#### 1.3.1. Le traumatisme dû à l'acte chirurgical

Lors de l'acte chirurgical, les lésions tissulaires induisent une réponse inflammatoire médiée par l'activation du système immunitaire et la sécrétion de cytokines pro- et anti-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et l'IL-10.

Cette activation est engendrée via la libération d'alarmines dites : «DAMPs» (*damage associated molecular patterns*) directement produites par ces lésions (4-5). Une réaction inappropriée du système immunitaire et une libération excessive de ces molécules endogènes produisent une réaction inflammatoire disproportionnée. Ainsi, une réponse inflammatoire systémique peut résulter d'une réaction excessive du système immunitaire, ce qui entraînera l'activation des cellules endothéliales, causera des dommages au glycocalyx, induira la libération de médiateurs pro-inflammatoires et activera les cellules immunitaires (4-6).

#### 1.3.2. La circulation extracorporelle

Pendant une intervention chirurgicale avec recours à la circulation extracorporelle, pour une chirurgie cardiaque par exemple, la C.E.C. va induire, via différentes voies d'activation détaillées ci-après, une réaction inflammatoire.

##### 1.3.2.1. Contact du sang avec des surfaces « étrangères »

Il s'agit ici du mécanisme principal : durant la C.E.C., le sang entre en contact avec les surfaces étrangères (dépourvues de couverture endothéliale) mouillées du circuit. Ce mécanisme entraîne l'activation de la coagulation, du complément, de la fibrinolyse, ainsi que, au niveau cellulaire, des leucocytes et des plaquettes. Parmi ces réactions, c'est l'activation du complément qui est la plus étudiée en recherche fondamentale et en clinique, ce que permettent les dosages itératifs de ces différents marqueurs (7). En particulier, la C.E.C. induit une libération excessive, car dérégulée, des médiateurs du complément C3a et C5a. L'activation secondaire des macrophages, accompagnée d'une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires ainsi que d'une activation des plaquettes et des cellules endothéliales, participe à la toxicité de la C.E.C.. Les effets de cette agression sont mesurables chez le patient dès la fin de la C.E.C. (8-9). Le volume important de publications

consacrées au sujet témoigne de l'ampleur du phénomène et de l'intérêt des cliniciens et de l'industrie médicale pour y apporter des solutions. Une meilleure compréhension de ces mécanismes a permis à l'ingénierie médicale de développer et de proposer en application clinique de nouveaux biomatériaux. Dans ce contexte, le traitement des surfaces mouillées du circuit de C.E.C. par des copolymères (Polycaprolactone et Polydiméthylsiloxane) est une avancée majeure. L'utilisation de ces nouveaux matériaux dits « biocompatibles » diminue de façon sensible la réponse inflammatoire, notamment en diminuant l'activation plaquettaire. (7)

Ceci est démontré par le fait que les patients opérés d'une chirurgie cardiaque sous C.E.C. avec utilisation de circuits traités à l'héparine présentent des durées de séjour diminuées et bénéficient des effets protecteurs de ce traitement de surface, sur leurs fonctions pulmonaires et rénales (9).

Ainsi, dans les *guidelines* publiées en 2019, les experts et l'EBCP (« *The European Board of Cardiovascular Perfusion* ») recommandent l'utilisation de circuits de C.E.C. équipés de surface, exposées au sang, biocompatibles ( classe 2a, niveau B) (10).

#### 1.3.2.2. Contraintes mécaniques

Hormis les phénomènes de biocompatibilité, lors de toute circulation extracorporelle, des contraintes mécaniques variées sont appliquées sur les éléments figurés du sang. Ces paramètres physiques contribuent, eux aussi, au déclenchement de la réaction inflammatoire. Spécifiquement, lorsque la contrainte particulière dite de *cisaillement* dépasse un seuil critique, les phénomènes suivants se produisent :

- 75 dynes/cm<sup>2</sup> : activation des leucocytes (dégranulation)
- 100 dynes/cm<sup>2</sup> : activation des plaquettes .
- 2000 dynes/cm<sup>2</sup> : rupture de la membrane érythrocytaire, c'est-à-dire une hémolyse mécanique. (11)

Par ailleurs, à un niveau plus général et dans tout l'organisme, les contraintes de cisaillement exercées sur les parois de l'arbre vasculaire, par un flux non pulsatile, induisent une altération diffuse et généralisée du glycocalyx. (12)

### 1.3.2.3. Aspiration du sang épanché

Depuis les années 1960, une pompe d'aspiration est utilisée durant l'intervention chirurgicale, afin de récupérer le sang épanché du champ opératoire et d'ainsi limiter les pertes sanguines. Le sang aspiré est récupéré dans le réservoir veineux, où il est filtré avant de regagner la circulation systémique via la ligne artérielle du circuit de C.E.C.(13)

Malgré les progrès constants dans la technologie des circuits de C.E.C. (traitement des surfaces à l'héparine, traitement de surface à la Phosphorylcholine®), il persiste, lors de la C.E.C., une importante génération de thrombine secondaire à l'aspiration et réinjection du sang épanché. À cette réponse inflammatoire systémique, détaillée plus haut, s'ajoute une coagulopathie liée entre autres à l'activation de la thrombine, dite coagulopathie de consommation. (14)

Si la récupération du sang est intéressante pour limiter les besoins transfusionnels secondaires à la chirurgie, la récupération et réinjection du sang épanché a aussi des conséquences délétères pour le patient et entraîne l'augmentation:

- de lésions neurologiques et rénales en postopératoire. En effet, le sang du champ opératoire est exposé à la surface péricardique et imbibe le médiastin. Il se charge ainsi de particules lipidiques qui deviennent, après réinjection, autant d'emboles cérébraux et rénaux. (15).
- du saignement en postopératoire dû à une coagulopathie secondaire à l'augmentation, premièrement de la génération du complexe thrombine-antithrombine III ; deuxièmement à la récupération de grandes quantités d'activateur tissulaire du plasminogène ainsi que de produits de dégradation de la fibrine. Autant d'anticoagulants physiologiques, abondants dans le sang épanché du site chirurgical et réinjectés dans le torrent circulatoire. Cette coagulopathie induite peut entraîner une augmentation des besoins transfusionnels en postopératoire. (10,16).
- De la réponse inflammatoire systémique par la présence de sang dans les cavités péricardiques et pleurales en contact avec le facteur tissulaire libéré par à l'agression chirurgicale. (17)

#### 1.4. *Origine de la recherche*

Au cours de ses stages de Perfusion dans le service de Chirurgie Cardiaque et Vasculaire du Centre Hospitalier Universitaire de Liège, l'attention du chercheur a été attirée par la technique particulière de gestion séparée des aspirations durant la C.E.C.. Cette technique améliorée consiste à collecter le sang épanché du champ opératoire dans le réservoir du récupérateur laveur de globules rouges et non pas dans le réservoir de collecte du sang veineux du circuit de C.E.C., comme cela se fait historiquement, et encore actuellement à l'Hôpital de la Citadelle. Selon les termes consacrés par la littérature, cette technique est appelée *gestion séparée des aspirations*, ci-après GSA.

#### 1.5. *Gestion séparée des aspirations (GSA)*

Les premières études concernant la gestion séparée des aspirations datent des années 70. L'objectif principal du recours à la technique, à l'époque, était la compréhension physiopathologique de l'origine des saignements postopératoires secondaires à la C.E.C., durant une chirurgie coronaire. Une étude princeps démontre ainsi une diminution significative en terme de biomarqueurs de la réponse inflammatoire dans le groupe où le sang épanché était éliminé plutôt que réinfusé directement au patient (18).

Après analyse de la littérature scientifique, il apparaît que les bénéfices induits par la gestion séparée des aspirations (GSA) sont significatifs en termes d'intensité de l'expression de la réponse inflammatoire. On observe ainsi :

- Une diminution significative de la génération de thrombine, et de l'activation des neutrophiles et des plaquettes (19) ;
- Une diminution de l'expression de certains marqueurs de la réponse inflammatoire systémique, à l'exception notable de la CRP (20) ;
- Une diminution de l'intensité de la vasoplégie secondaire à la réinjection directe du sang du champ épanché (21) ;
- Une diminution du risque d'emboles lipidiques (22).

La toxicité de la réinjection directe du sang épanché ne saurait être sous-estimée. À tel point que dans ses recommandations publiées en 2019, l'EBCP (*European Board of Cardiovascular*



*Perfusion*) et l'ensemble des experts suggèrent d'éliminer les petites quantités de sang épanché non traité (classe 2a, niveau B) .(10)

Cependant, l'anémie éventuellement induite par l'élimination du sang épanché porte également à conséquence, en terme de morbi-mortalité et d'augmentation du risque d'infection post-opératoire (23). Ainsi, se pose aux cliniciens la nécessité d'une évaluation continue entre les risques d'une réinjection directe de sang épanché chargé en facteurs inflammatoires et fibrinolytiques, le risque d'une anémie et ses conséquences, et enfin les risques sanitaires et enjeux, en terme de santé publique, d'un recours à la transfusion de sang autologue.

Pour compliquer plus encore cet arbitrage délicat, il faut savoir que la valeur minimale acceptable de l'hématocrite, pendant une C.E.C., reste méconnue et dépendante de plusieurs facteurs. Parmi ceux-ci, l'âge et l'altération éventuelle de la fonction cardiaque du patient (24). Il existe de nombreuses politiques institutionnelles différentes en matière de transfusion qui dépendent de chaque hôpital. Cependant, il est, dans tous les cas, recommandé de transfuser durant la C.E.C. lorsque la valeur d'hémoglobine est inférieure à 6g/dl (classe 1 niveau C) (10).

Pour conserver le sang épanché , l'EBCP et l'ensemble des experts recommandent le traitement et la filtration secondaire des globules rouges récupérés afin de diminuer les effets délétères du sang épanché réinjecté (classe 2a, niveau B) (10). C'est cette approche qui est à l'origine de la question de recherche de l'auteur du présent travail.

#### 1.5.1. Traitement du sang épanché et GSA

Lorsque le sang épanché est traité par le récupérateur-laveur de globules rouges, ce lavage diminue fortement la présence des marqueurs pro-inflammatoires IL-6 et IL-8 .(24)

La réponse inflammatoire systémique en postopératoire immédiat est donc atténuée. Ce processus réduit également les pertes sanguines durant l'intervention et augmente l'hématocrite en postopératoire immédiat (24).

Il faut cependant porter une grande attention au volume de sang traité par le récupérateur-laveur de globules rouges. En effet, le lavage de grands volumes de sang (1/3 du volume

sanguin) entraîne une perte excessive des facteurs de coagulation contenus dans le plasma (qui est éliminé par le lavage) et altère ainsi la coagulation. Le volume sanguin du patient dépend du poids, de la taille et du sexe de celui-ci (25). Le volume critique de sang lavé à ne pas dépasser est également dépendant des mêmes caractéristiques biométriques.

### *1.5.2. Hémodilution*

En outre, lors d'une C.E.C. avec GSA, il est nécessaire de compenser davantage les pertes sanguines du champ opératoire afin de maintenir une volémie correcte. Ce surplus de compensation de pertes sanguines dû à la gestion séparée des aspirations entraîne un certain degré d'hémodilution. La question est de savoir si cette compensation accrue a un impact sur le bilan hydrique global du patient, dans la période postopératoire immédiate. Ce paramètre important sera abordé plus en détails dans la suite de ce travail.

Cette hémodilution accrue induit, à son tour, une réponse inflammatoire, une diminution des concentrations des constituants normaux du sang (hémoglobine, plaquettes...) ainsi qu'une atteinte du glycocalyx. Une hémodilution excessive aggrave les dysfonctions d'organes et augmente la mortalité à court et moyen terme (26).

## *1.6. Intérêt de la recherche et intérêt en santé publique*

Le chercheur travaille à l'hôpital de la Citadelle de Liège en tant que perfusionniste. Au sein de cet établissement, la gestion séparée des aspirations n'est pas d'application.

Suite à des recherches scientifiques, l'équipe pluridisciplinaire (anesthésistes, chirurgiens, perfusionnistes, intensivistes) a décidé de modifier la pratique de la C.E.C. en date du 1<sup>er</sup> mars 2022. Dés lors, l'équipe des perfusionnistes de la Citadelle de Liège assure une gestion séparée des aspirations pour tous les patients qui bénéficient d'une chirurgie de pontages coronaires.

Cette nouvelle technique n'entraîne aucun coût supplémentaire et ne modifie que légèrement les pratiques. Les perfusionnistes travaillent avec un réservoir de cardiologie équipé de deux compartiments. Cette cloison permet d'aspirer le sang épanché dans une chambre séparée.

Le sang épanché est ensuite envoyé dans le récupérateur laveur de globules rouges pour qu'il puisse y être lavé, concentré et retransfusé au patient.

L'objet de cette étude est de mesurer l'efficacité de ce changement de pratique pour le valider sur le plan clinique, avant d'éventuellement l'étendre à d'autres types de chirurgie cardiaque dans l'institution.

## 2. Question de recherche

**« Quelle est l'influence de l'application de la gestion séparée des aspirations sur la réponse inflammatoire systémique en postopératoire d'une chirurgie coronaire au sein de la Citadelle de Liège ? »**

## 3. Objectif principal

Comparer l'intensité de la réponse inflammatoire postopératoire mesurée chez les patients qui bénéficient d'une gestion séparée des aspirations à celle mesurée chez les patients ne bénéficiant pas de cette technique. Cette étude est menée chez les patients bénéficiant d'une chirurgie coronaire sous C.E.C. à la Citadelle de Liège.

### *3.1. Objectifs secondaires*

Au sein des 2 groupes de patients bénéficiant de pontages coronaaires à la Citadelle de Liège :

- Comparer la valeur du volume des saignements dans les drains durant les 24 premières heures postopératoire ;
- Déterminer et quantifier l'intensité de la réponse inflammatoire à l'aide de marqueurs biologiques (CRP, GB, fibrinogène) ;
- Comparer les durées de ventilation en postopératoire immédiat (heures) ;
- Comparer la balance hydrique des patients dans les deux groupes, à la fin de la C.E.C. et à 24h postopératoire, telle que mesurée par la différence des entrées (liquides et drogues IV) et des sorties (drains, diurèse, perspiration...) ;
- Comparer la durée d'hospitalisation aux soins intensifs ainsi que la durée totale d'hospitalisation ;
- Comparer la survie à 30 jours.

## 4. Hypothèse

Sur base d'une démarche déductive, le chercheur postule que la réponse inflammatoire systémique postopératoire, grâce à l'application de la gestion séparée des aspirations lors d'une chirurgie de pontage(s) coronaire(s), à l'hôpital de la Citadelle de Liège, diminue.

### 4.1. *Hypothèses secondaires*

- Les saignements postopératoires, la reprise au bloc opératoire pour hémostase, la durée de ventilation aux soins intensifs, la durée d'hospitalisation aux soins intensifs, la durée d'hospitalisation totale diminuent dans le groupe qui bénéficie d'une GSA.
- Le bilan hydrique cumulé à l'issue des 24 premières heures postopératoire n'est pas significativement différent entre les deux groupes, malgré la compensation liquidienne accrue en per C.E.C., qu'impose le recours à la technique de GSA.

## 5. Matériel et méthodes

### 5.1. *Type d'étude*

Afin de mesurer l'efficacité de ce changement de pratique au sein de la Citadelle de Liège, une étude analytique monocentrique et rétrospective est réalisée.

Cette étude consiste en l'analyse de différents indicateurs de la réponse inflammatoire du patient, à différents temps postopératoires.

### 5.2. *Population étudiée*

5.2.1. Population cible : Tout patient répondant aux critères d'inclusion définis préalablement, redevable d'une intervention de pontage(s) coronaire(s) par sternotomie.

5.2.2. Population accessible : Tout patient répondant aux critères d'inclusion définis préalablement pour une intervention de pontage(s) coronaire(s) par sternotomie, opéré à la Citadelle de Liège .

5.2.3. Échantillon : 202 patients répondant aux critères de sélection définis préalablement, après une intervention de pontage(s) coronaire(s) par sternotomie, sous C.E.C., à l'hôpital de la Citadelle de Liège, entre le 1er janvier 2021 et le 1er janvier 2023.

### 5.3. Méthode d'échantillonnage

Dans cette étude rétrospective monocentrique, sont inclus 202 patients après pontages coronariens via sternotomie, à la Citadelle de Liège. Ces 202 patients sont répartis dans 2 groupes et un sous-groupe :

- **Groupe 1 (GCA : Gestion « conventionnelle » des aspirations )** : 97 patients opérés avec C.E.C. ne bénéficiant pas de la technique de gestion séparée des aspirations. Ceci entre la période du 1<sup>er</sup> janvier 2021 au 1<sup>er</sup> mars 2022.
- **Groupe 2 (GSA : Gestion séparée des aspirations)** : 105 patients opérés avec C.E.C. durant laquelle une gestion séparée des aspirations est d'application. Ceci entre la période du 1<sup>er</sup> mars 2022 au 1<sup>er</sup> janvier 2023.
- **Sous-groupe 2** : Sur les 105 patients du groupe 2, une gestion séparée des aspirations n'a pas pu être maintenue pendant toute la durée de la chirurgie en raison d'un saignement excessif (Hb inférieure à 7, hémodilution massive avec un hémocrite < 20%). 6 patients sont ainsi exclus du groupe 2 et le nombre total de patients étudiés dans le groupe 2 est de 99 patients. Ce sous-groupe 2 ne sera pas étudié dans cette recherche.

## Flow Chart

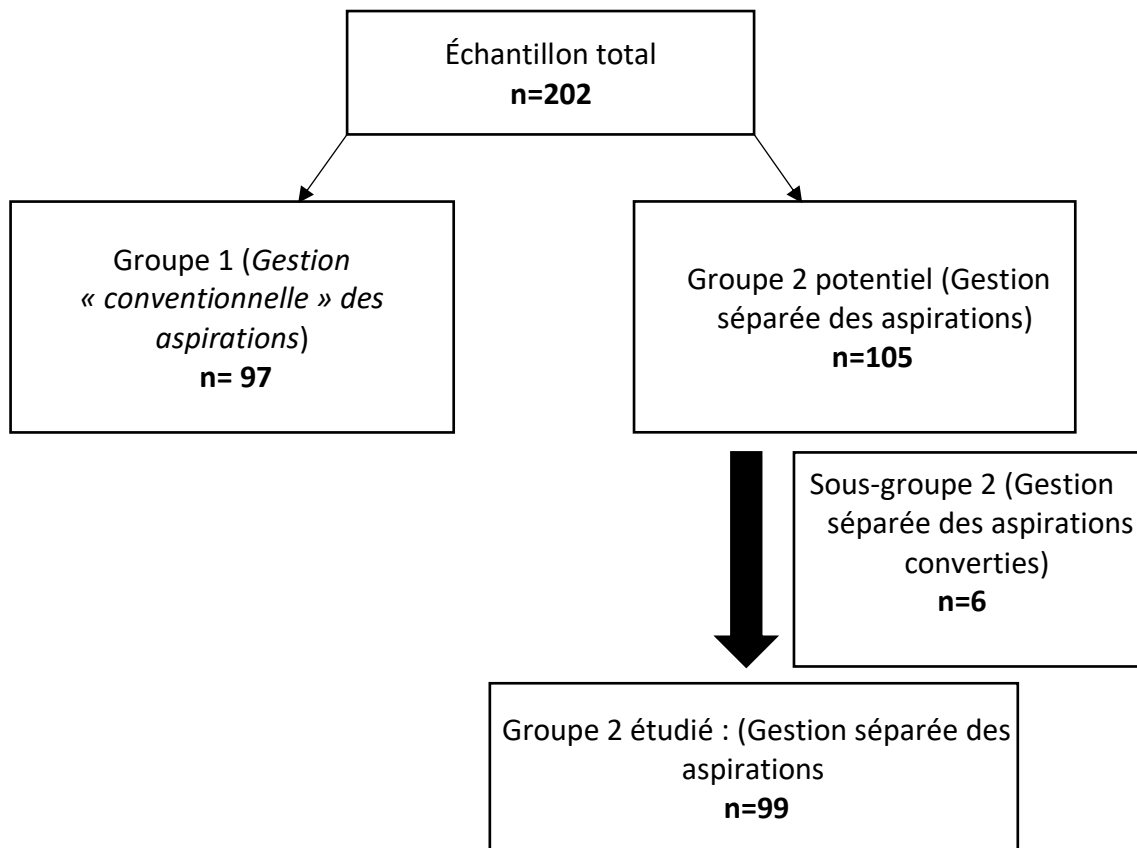


Figure 1 : Flow Chart de l'échantillon total.

### 5.4. Critères d'inclusion

- Chirurgie cardiaque : pontage(s) coronarien(s) par sternotomie complète ;
- Circuit C.E.C. : Livanova<sup>®</sup> (Sorin Group, Sallugia Italie) ;
- Durée de clampage aortique : 20-100 min ;
- Durée de C.E.C. : 30-120 min ;
- Fraction d'éjection VG supérieure à 25 % ;
- Âge compris entre 40 – 80 ans.

### 5.5. Critères d'exclusion

- Chirurgie en urgence ;
- Réintervention pour nouvelle chirurgie de pontage coronarien (redo CABG) ;
- Chirurgie combinée (pontage + valve, pontage + plastie...) ;
- Patient avec un syndrome inflammatoire biologique préopératoire attribué à une infection active ;
- Nadir d'hémoglobine prédit, calculé avant la C.E.C., inférieur à 7g/dl.

### 5.6. Paramètres étudiés

Chaque patient qui satisfait aux critères d'inclusion, pris en charge dans le service de Chirurgie Cardio-Vasculaire de la Citadelle de Liège pour un pontage coronarien en sternotomie, sera affecté à l'un des 2 groupes.

Les paramètres étudiés sont des variables quantitatives continues et binaires :

- **Données per C.E.C.**
- Durée totale de C.E.C. ;
- Durée de clampage aortique ;
- Nadir mesuré d'hémoglobine durant la C.E.C. ;
- Volume total de cardioplégie ;
- Volume des liquides clairs administrés à des fins de volémisation ;
- Volume et nature des transfusions de produits sanguins labiles ;
- Nombres de pontages coronaires effectués ;
- Nombre de pontages coronaires prévus ;
- Nombre d'artères mammaires utilisées ;
- Température centrale du patient la plus basse mesurée per C.E.C. ;
- Dose cumulée d'héparine administrée en peropératoire, en UI.

- Balance hydrique à la fin de la C.E.C., calculée comme suit :

**Tableau 1 : Balance hydrique théorique, à la fin de la C.E.C.:**

ENTRÉE	SORTIE
Solutions intra-veineuse anesthésie	Diurèse peropératoire pré-c.e.c.
Volume d’amorçage du circuit de C.E.C.	Diurèse per-c.e.c.
Volume ajouté durant la C.E.C.	Diurèse peropératoire post-c.e.c.
Cardioplégie totale	Volume de sang épanchés sur compresses
Liquide administré dans la cavité	Évaporation ( 4 ml/kg/h)
<b>Récupérateur laveur de globules rouges</b>	
Volume total de solution héparinée	Volume aspiré
	Volume récupéré
Total des entrées	Total des sorties
<b>BALANCE HYDRIQUE = TOTAL DES ENTRÉES – TOTAL DES SORTIES</b>	

- **Données en postopératoire :**
  - Nombre de patients repris au bloc opératoire pour saignement ;
  - Volume cumulé de sang collecté dans les drains thoraciques à différents temps postopératoires :
    - T0 : À la sortie de la salle d’opération ;
    - T1 : 3 heures après la fin de l’intervention ;
    - T2 : 6 heures après l’intervention ;
    - T3 : 12 heures après l’intervention ;
    - T4 : 24 heures après l’intervention ;
    - T5 : 48 heures après l’intervention ;
  - Marqueurs biologiques (CRP, fibrinogène, globules blancs, plaquettes) ainsi que la température corporelle centrale aux temps suivants :
    - T0 : 5 heures avant le début de l’intervention ;
    - T1 : Fin de l’intervention chirurgicale ;
    - T2 : 3 heures après la fin de l’intervention ;



- T3 : 6 heures après la fin de l'intervention ;
- T4 : 12 heures après la fin de l'intervention ;
- T5 : 24 heures après la fin de l'intervention ;
- T6 : 48 heures après la fin de l'intervention ;
- La durée de ventilation aux soins intensifs ;
- Rapport PAO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> du patient à différents temps :
  - T0 : Lors de l'admission aux soins intensifs en postopératoire immédiat ;
  - T1 : Avant extubation ;
- Balance hydrique à 24h postopératoire ;
- Transfusion de produits sanguins labiles durant les 48 premières heures du séjour postopératoire aux soins intensifs ;
- La durée d'hospitalisation aux soins intensifs ainsi que la durée totale d'hospitalisation ;
- La survie à 30 jours est, quant à elle, une variable qualitative.

### *5.7. Outils de collecte de données*

Les données ont été collectées à travers le dossier informatisé du patient de la Citadelle de Liège (Logiciel « HeartWare » pour la gestion de la C.E.C., Logiciel « Metavision » pour les Soins Intensifs, « H+ Result » pour la salle d'hospitalisation, « Cyberlab » pour les paramètres biologiques).

### *5.8. Organisation de collecte de données*

La collecte des données a commencé le 1<sup>er</sup> janvier 2023 et implique tous les patients ayant eu des pontages coronaires au sein de la Citadelle de Liège de janvier 2021 à janvier 2023 et répondant aux critères d'inclusion.

## 5.9. Planification de la collecte des données

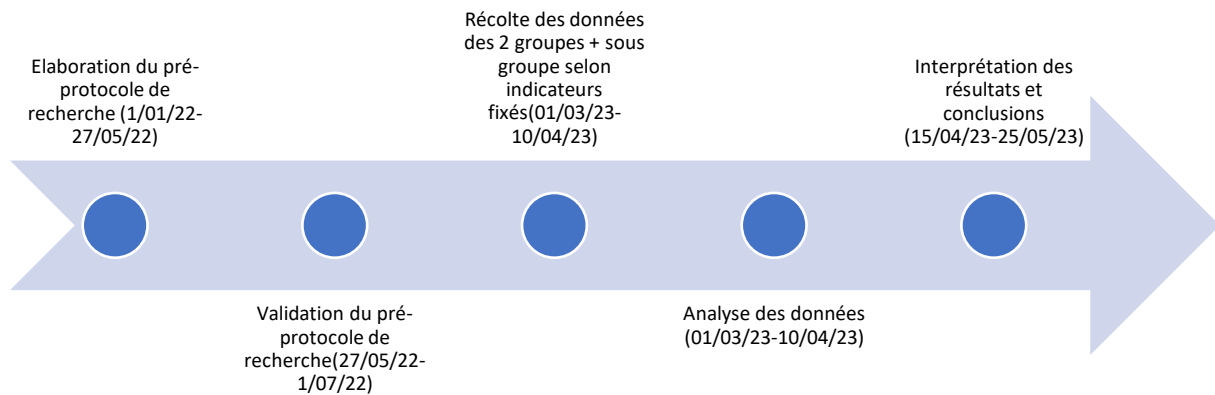


Figure 2 : Ligne du temps de l'élaboration de l'étude.

## 5.10. Traitement des données et méthode d'analyse

- Les données ont été retranscrites à travers un fichier Microsoft Excel 2019 pour une plateforme sur MacOS.
- Le traitement statistique a été effectué avec le logiciel « R Commander ».

### 5.10.1. Méthodes statistiques

Le traitement statistique a été réalisé sur un échantillon de 196 patients.

#### ○ **Variables :**

- La moyenne et l'écart type (SD) sont utilisés pour les variables quantitatives avec une distribution normale ;
- La médiane et le 25<sup>e</sup>percentile (P25) - 75<sup>e</sup>percentile (P75) sont utilisés pour les variables quantitatives avec une distribution qui ne suit pas une loi normale ;
- Le nombre et la fréquence sont utilisés pour les variables qualitatives.

#### ○ **Vérification de la distribution normale :**

Une vérification de la normalité des variables quantitatives continue, avec un intervalle de confiance à 95%, est réalisée en appliquant différents tests :

- La moyenne doit être plus ou moins égale à la médiane ;

- La réalisation d'un histogramme suivant une loi normale (courbe en cloche) ;
- Un test de « Shapiro-Wilk », pour lequel une p-valeur  $<0,05$  rejette l'hypothèse nulle ( $H_0$ ) selon laquelle l'échantillon de la variable suit une loi normale .
- **Tests statistiques**
- Un test de « T de Student » est réalisé sur des variables quantitatives des deux groupes dont la distribution suit une loi normale avec un risque d'erreur de 5% . L'hypothèse ( $H_0$ ) est que la variable quantitative des deux groupes est identique . Si la p-valeur est  $<0,05$ , on rejette  $H_0$  et la variable quantitative des deux groupes est significativement différente ;
- Un test non paramétrique de « Wilcoxon-Mann-Whitney » est réalisé sur des variables quantitatives des deux groupes dont la distribution ne suit pas une loi normale. L'hypothèse ( $H_0$ ) est que la variable quantitative des deux groupes est identique. Si la p-valeur est  $<0,05$ , on rejette  $H_0$  et la variable quantitative des deux groupes est significativement différente ;
- Un test « Exact de Fisher » est réalisé sur des variables qualitatives binaires et sert à comparer des distributions sur les deux groupes. L'hypothèse nulle ( $H_0$ ) est que les 2 pourcentages des variables sont identiques dans les deux groupes. Si la p-valeur est  $<0,05$  , on rejette  $H_0$  et les 2 pourcentages des deux groupes sont significativement différents ;
- Une analyse univariée et multivariée de « régression multiple » est utilisée pour les variables quantitatives déclarées significatives par les tests précédents. La variable dépendante (Y) est une variable quantitative et les variables indépendantes ou explicatives (X) sont des variables binaires ou quantitatives. L'intérêt de ce test est de montrer la relation entre une variable quantitative Y et un ensemble d'autres variables X. Ce test multivarié permet d'étudier l'effet simultané des variables X sur Y et tient donc compte de facteurs confondants potentiels ;
- Une méthode de « Kaplan-Meier » est utilisée pour étudier la durée d'un évènement, par exemple la durée de survie à 30 jours. Cette méthode estime la probabilité d'un évènement et représente graphiquement la survenue de cet évènement. L'axe des Y représente la probabilité de l'évènement et l'axe des X représente la durée. Un

« test de Logrank » est utilisé pour comparer, entre deux groupes, le délai de survenue d'un évènement. Si la p-valeur est  $< 0,05$ , on rejette  $H_0$  et le délai de survenue de l'évènement est statistiquement significatif entre les deux groupes.

La méthode statistique décrite est utilisée, pour la comparaison des deux groupes, concernant :

- Les statistiques descriptives ;
- Les biomarqueurs de la réponse inflammatoire à différents temps ;
- Les volumes des saignements dans les drains en postopératoire à différents temps ;
- La durée de ventilation en postopératoire immédiat ;
- La balance hydrique des patients dans les deux groupes , à la fin de la C.E.C. et à 24 heures postopératoire ;
- La durée d'hospitalisation aux soins intensifs et totale ;
- La durée de survie à 30 jours.

### *5.11. Réduction des biais*

- Les protocoles d'anesthésie et la technique chirurgicale sont identiques pour les deux groupes ;
- En matière de technique de perfusion, les groupes de patients ont eu identiquement le même protocole, conforme à celui utilisé en routine à la Citadelle de Liège ;
- Utilisation du même circuit de C.E.C. pour les groupes, un circuit ½ pouces en veineux et 3/8 pouces en artériel traité à l'héparine. Le réservoir veineux est un réservoir double chambre de la marque « Sorin<sup>®</sup> », l'oxygénateur est un « LivaNova Inspire 6<sup>®</sup> » et le circuit de cardioplégie est en silicone et également traité à l'héparine ;
- Le volume d'amorçage du circuit de C.E.C. se compose de 5000 UI d'héparine, 1g d'acide tranexamique et 1300 ml de solution cristalloïde équilibrée (Plasmalyte A<sup>®</sup>) ;
- La composition et la méthode de cardioplégie utilisée est celle de «Del Nido» c'est-à-dire une cardioplégie mixte froide ( 6°C) avec deux pompes à galets synchronisées qui administrent ¼ de volume de sang du patient et ¾ de volume de Plasmalyte A<sup>®</sup>11 avec un ajout de 20 mL de mannitol 20%, 13 mL de bicarbonate de sodium (1mEq/mL), 4 mL de sulfate de magnésium 50%, 13 mL de Lidocaïne<sup>®</sup> 1%, 26 ml de

chlorure de potassium (1mEq/mL). Le débit de perfusion est de 200 à 300 ml/min avec une pression cible entre 150 et 200 mmHg, débitée par une aiguille de cardioplégie positionnée au niveau de l'aorte ascendante. Le volume de cardioplégie total administré est compris entre 600 mL et 1000 mL, et dépend de la surface corporelle du patient ainsi que de la quantité de cardioplégie déjà administrée au moment de l'asystolie. Ce volume total est précisé par le chirurgien oralement durant l'administration de cardioplégie, lors du clampage aortique ;

- Le débit de C.E.C. est calculé à l'aide d'un logiciel informatique sur base de la surface corporelle du patient, et maintenu entre 2,4 et 3,0 litres par minute par m<sup>2</sup> de surface corporelle ;
- Tous les patients bénéficient d'un débit de C.E.C. continu ;
- En matière d'anticoagulation, la dose de charge d'héparine non fractionnée est de 300 UI/Kg du poids effectif du patient. Les ACT (*Activated Clotting Time*) sont maintenus supérieurs à 420 secondes. Ils sont mesurés à l'aide d'une machine « Hémochrom<sup>®</sup> ». Des bolus de 5000 UI d'héparine non fractionnée sont administrés lorsque l'ACT du patient descend en dessous de 400 secondes durant la C.E.C.. Une dose maximale de 600 UI/Kg d'héparine non fractionnée sera administrée. À la fin de l'intervention, 80% de la dose d'héparine non fractionnée cumulée est antagonisée unité pour unité par une solution de sulfate de protamine ;
- La PAM (Pression Artérielle Moyenne) est maintenue au-dessus de 45 mmHg et en dessous de 80 mmHg durant la C.E.C. ;
- Durant la C.E.C., un capteur de « CDI » (lecteur de gaz en continu) est mis en place. La pression partielle artérielle en oxygène est maintenue entre 180 et 210 mmHg et la pression partielle en dioxyde de carbone est maintenue en normocapnie (35 – 45 mmHg). La saturation veineuse en oxygène (mesurée en continu sur la ligne veineuse) est maintenue au-dessus de 65% ;
- L'hémoglobine est maintenue égale ou supérieure à 7g/dl, durant l'entièreté de la procédure ;
- Le sang traité par le récupérateur laveur de globules rouges sera lavé avec 1L de Plasmalyte A<sup>®</sup> dans un contenant de 225ml. Le sang lavé est administré au patient

par une voie centrale, une trousse à transfusion munie d'un filtre (200µ) ou directement au niveau du réservoir de cardiectomie, en cours de C.E.C. .

### 5.12. *Contrôles de qualité (approche quantitative) / Critères de qualité (approche qualitative)*

Pour l'approche quantitative :

- Les données recueillies lors de cette étude sont des données biologiques issues du laboratoire de biologie clinique de la Citadelle de Liège ;
- Certaines données encodées dans le dossier informatisé pourraient être erronées, à la suite d'une erreur de saisie du personnel soignant lors de l'encodage. Les données aberrantes ont été supprimées.

### 5.13. *Étude Pilote*

Une étude pilote n'a pas été envisagée

## 6. Composition de l'équipe de recherche

Cette étude a été menée par Anthony Massaro, Perfusionniste à la Citadelle de Liège et étudiant en Master Sciences de la Santé Publique Finalité « Patient Critique » Option « Perfusion », avec l'aide du promoteur et du copromoteur définis ci-dessous.

## 7. Promoteur de l'étude

### Promoteur

**Nom** : Dulière Guy Loup

**Fonction** : Anesthésiste-réanimateur, Soins Intensifs de la Citadelle de Liège

### Co-promoteur :

**Nom** : Lizin Justin

**Fonction** : Chef des Perfusionnistes à la Citadelle de Liège, détenteur d'un Master en Sciences de la Santé Publique Finalité « Patient Critique » Option « Perfusion »

## **8. Aspects réglementaires**

### ***8.1. Vie privée et protection des données***

L'ensemble des données collectées ont été rendues anonymes. Chaque patient aura un numéro d'anonymat dans un fichier Excel qui sera sécurisé par un code. Ce fichier ne sera jamais partagé.

### ***8.2. Comité d'éthique***

Le protocole de l'étude a été soumis au Comité d'éthique de la Citadelle de Liège, lequel a marqué son accord le 29 septembre 2022.

## **9. Exploitation des résultats et publications :**

Les résultats de cette étude analytique rétrospective monocentrique s'inscrivent dans le protocole de mémoire de fin d'études du Master en Sciences en Santé Publique. Ceux-ci pourront être utilisés pour une publication future par le Service de Perfusion de la Citadelle de Liège.

## 10. Résultats de l'étude

### 10.1. *Statistiques descriptives :*

Le **tableau 2** représente les caractéristiques de l'échantillon avec les différents paramètres de l'étude entre le groupe où la gestion séparée n'est pas appliquée (soit groupe 1 : Gestion conventionnelle des aspirations (GCA), 97 patients) et le groupe avec gestion séparée des aspirations (soit groupe 2 : Gestion séparée des aspirations (GSA), 99 patients).

Malgré un échantillonnage aléatoire, les 2 groupes ont une homogénéité en termes d'ATCD cardiovasculaires, d'âge, de sexe, de BMI, de fraction d'éjection du ventricule gauche, de temps de clampage aortique et de temps de C.E.C. .

En ce qui concerne la réponse inflammatoire systémique, qui est l'objet de la recherche, le tableau indique que la CRP, le taux de globules blancs et le taux de fibrinogène avant C.E.C., ne diffèrent pas statistiquement entre les 2 groupes (***p-valeur > 0,05***).

En outre, selon le calcul de l'EuroSCORE2, ce tableau montre que les patients opérés ont un risque de décès similaire dans les 2 groupes (***p-valeur = 0,19***).



**Tableau 2 : Caractéristiques de l'échantillon de l'étude.**

<i>Variab</i> les	<i>Groupe 1 (GCA)</i> <i>n=97</i>	<i>Groupe 2 (GSA)</i> <i>n=99</i>	<i>p-valeur</i>
Age* (année)	68,36 ± 7,96	67,25 ± 8,31	0,34
BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	27,15 ± 4,53	27,21 ± 4,55	0,92
Taux de globules blancs sanguins 5h avant C.E.C.*(10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup> )	7,70 ± 2,13	7,81 ± 1,97	0,71
Taux de fibrinogène sanguin 5h avant C.E.C.*(g/dL)	3,67 ± 0,78	3,86 ± 0,80	0,08
Genre**			
<i>Homme</i>	82 (84,54%)	84 (84,84%)	0,99
ATCD**			
<i>BPCO</i>	23 (23,71%)	13 (13,13%)	0,09
<i>TABAC</i>	42 (43,29%)	46 (46,46%)	0,66
<i>HTA</i>	81 (83,51%)	77 (77,78%)	0,36
<i>Dyslipidémie</i>	58 (59,79%)	71 (71,71%)	0,07
<i>Diabète de type 1</i>	2 (2,06%)	3 (3,03%)	0,98
<i>Diabète de type 2</i>	35 (36,08%)	48 (48,48%)	0,08
Fraction d'éjection avant C.E.C.*** (%)	50 [46,5-60]	55 [47,5-60]	0,61
Dosage de créatinine sanguine 5h avant C.E.C.***(mg/dL)	0,96 [0,84-1,1]	0,95 [0,81-1,07]	0,69
EuroSCORE 2***(%)	0,89 [0,7-1,14]	0,93 [0,76-1,31]	0,19
Dosage de la CRP sanguine 5h avant C.E.C.***(mg/L)	1,40 [0,8-4,2]	1,60 [0,5-5,5]	0,84
Temps de clampage aortique (min)	48 [38-58]	46 [3-56]	0,28
Temps de C.E.C.*** (min)	71 [59-82]	65 [56,5-80]	0,16

\* : Les données sont exprimées sur base de moyennes ± SD

\*\* :Les données sont exprimées en fréquences (%)

\*\*\* : Les données sont exprimées sur base de médianes [P25 – P75]

## 10.2. Comparaison de l'intensité de la réponse inflammatoire, à différents temps mesurés, entre les 2 groupes

Le **tableau 3** montre la comparaison des différents biomarqueurs de la réaction inflammatoire, entre les 2 groupes, à différents temps.

### ○ Avant C.E.C.

L'homogénéité des deux groupes concernant les biomarqueurs inflammatoires, avant C.E.C., est semblable. La CRP, le taux de globules blancs ainsi que le taux de fibrinogène, avant

C.E.C. (T0) ne sont pas significativement différents entre le *groupe 1* et le *groupe 2* (*p-valeur* > 0,05).

○ Après C.E.C.

La CRP, le taux de globules blancs et le taux de fibrinogène ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes, aux différents temps étudiés en période postopératoire (*p-valeur* > 0,05) .

**Tableau 3 : Comparaison des moyennes et des médianes des biomarqueurs de la réaction inflammatoire (CRP ,taux de fibrinogène, taux de globules blancs) entre les 2 groupes, à différents temps**

Variables	Gruppe 1 (GCA) n=97	Gruppe 2 (GSA) n=99	p-valeur
<b>CRP(mg/L)*</b>			
<b>T0</b>	1,40 [0,80-4,30]	1,60 [0,50-5,50]	0,84
<b>T1</b>	1 [0,6-2,80]	1,50 [0,50-4,95]	0,68
<b>T2</b>	4 [1,50-7,60]	5,30 [1,40-11,55]	0,38
<b>T3</b>	13,30 [8,10-22,90]	16,20 [8,90-28,95]	0,14
<b>T4</b>	58,70 [44,70-74,20]	65,30 [48,75-80]	0,13
<b>T5</b>	154,10 [127,70-180,50]	152,20 [122,7-179,60]	0,89
<b>T6</b>	221,60 [181,30-263,40]	201 [167,90-236,25]	0,12
<b>Fibrinogène** (g/dL)</b>			
<b>T0</b>	3,67 ± 0,78	3,86 ± 0,80	0,08
<b>T1</b>	2,39 ± 0,60	2,51 ± 0,73	0,24
<b>T2</b>	2,79 ± 0,64	2,92 ± 0,80	0,22
<b>T4</b>	3,75 ± 0,81	3,88 ± 0,90	0,27
<b>T5</b>	4,63 ± 0,98	4,89 ± 1,03	0,15
<b>T6</b>	5,78 ± 1,17	6,03 ± 1,12	0,09
<b>Globules blancs** (10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>)</b>			
<b>T0</b>	7,70 ± 2,13	7,81 ± 1,97	0,71
<b>T1</b>	14,70 ± 5,10	13,76 ± 5,35	0,21
<b>T4</b>	13,34 ± 3,95	13,51 ± 5,33	0,79
<b>T5</b>	13,64 ± 3,80	13,21 ± 4,92	0,49
<b>T6</b>	12,73 ± 3,52	12,37 ± 37	0,54

\* : Les données sont exprimées sur base de médianes [P25 –P75]

\*\* : Les données sont exprimées sur base de moyennes ± SD

**Légende des différents temps du tableau 3.**

<b>T0</b>	5 heures avant le début de l'intervention	<b>T4</b>	12 heures après la fin de l'intervention
<b>T1</b>	Fin de l'intervention chirurgicale	<b>T5</b>	24 heures après la fin de l'intervention

<b>T2</b>	3 heures après la fin de l'intervention	<b>T6</b>	48 heures après la fin de l'intervention
<b>T3</b>	6 heures après la fin de l'intervention		

### 10.3. Comparaison du volume des saignements dans les drains, à différents temps postopératoires, entre les 2 groupes

Le **tableau 4** montre, qu'à différents temps postopératoires, le volume de sang dans les drains, entre les deux groupes, n'est pas significativement différent (**p-valeur > 0,05**).

**Tableau 4 : Comparaison de la médiane du volume de sang cumulé dans les drains, entre les 2 groupes**

<b>Volume cumulé dans les drains (mL)*</b>	<b>Groupe 1 (GCA) n=97</b>	<b>Groupe 2 (GSA) n=99</b>	<b>p-valeur</b>
<b>T0</b>	90 [40-130]	70 [40-120]	0,38
<b>T1</b>	250 [190-370]	300 [220-410]	0,07
<b>T2</b>	430 [350-630]	470 [330-640]	0,65
<b>T3</b>	640 [480-820]	650 [505-860]	0,89

\* : Les données sont exprimées sur base de médianes [P25 –P75]

#### **Légende des différents temps du tableau 4**

<b>T0</b>	A la sortie de la salle d'opération
<b>T1</b>	3 heures après la fin de l'intervention
<b>T2</b>	12 heures après la fin de l'intervention
<b>T3</b>	24 heures après la fin de l'intervention

### 10.4. Comparaison des durées de ventilation, en postopératoire immédiat, entre les 2 groupes

La méthode « Kaplan-Meier » de la **figure 3** est utilisée pour la durée de la ventilation mécanique, en postopératoire. Cette méthode estime la probabilité d'être intubé ou d'être extubé, et représente graphiquement la courbe de la durée de ventilation mécanique. L'axe des Y représente la probabilité d'être en ventilation mécanique, en fonction de l'axe des X qui représente la durée en heures.

- **Médiane**

La médiane pour les deux groupes étudiés est identique : 6 heures.

50 % des sujets sont extubés, après 6 heures de ventilation mécanique, dans les 2 groupes.

- **Test de Logrank**

Un « test de Logrank » est utilisé pour comparer la durée de la ventilation entre deux groupes (***p-valeur = 0,9***). Il n'y a pas de différence significative sur la durée de ventilation entre les 2 groupes.

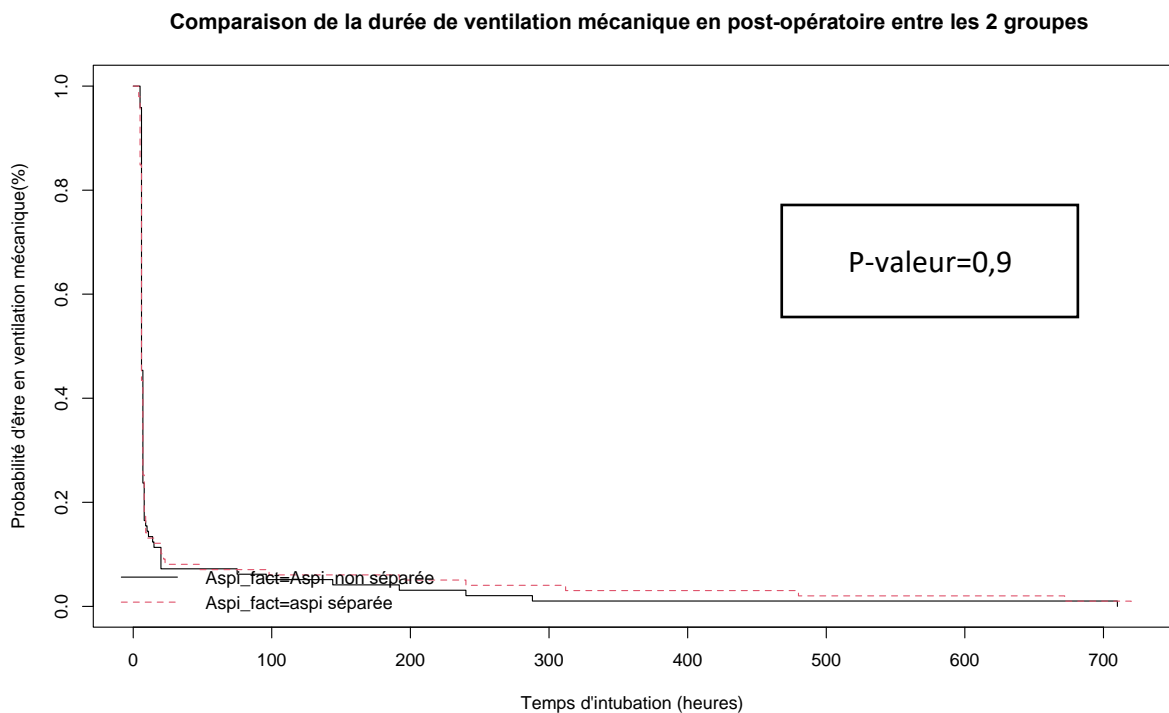


Figure 3 : Méthode de Kaplan-Meier représentant la probabilité d'être en ventilation mécanique, entre les 2 groupes, au cours du temps.

### ***10.5. Comparaison de la balance hydrique des patients, dans les deux groupes, à la fin de la C.E.C. et à 24 heures postopératoire***

Le **tableau 5** montre que la balance hydrique, en fin de C.E.C. et celle à 24 heures postopératoire sont statistiquement significativement différentes, dans les 2 groupes (***p-valeur <0,001***) .

**Tableau 5 : Comparaison des médianes des balances hydriques, à différents temps, entre les 2 groupes**

<b>Balance hydrique * (mL)</b>	<b>Groupe 1 (GCA) n=97</b>	<b>Group 2 (GSA) n=99</b>	<b>p-valeur</b>
<i>Fin de C.E.C.</i>	1446 [1204-1700]	1708 [1456-1925]	<b>&lt;0,001</b>
<i>24 h postopératoire</i>	815 [383-1654]	397 [-271 -1317]	<b>&lt;0,001</b>

\* : Les données sont exprimées sur base de médianes  $\pm$  [P25 –P75]

- **Analyse univariée et multivariée de la balance hydrique, en fin de C.E.C.**

Une analyse univariée et multivariée de régression multiple est réalisée pour la variable « balance hydrique en fin de C.E.C. » (variable dépendante) avec d'autres variables explicatives : « âge », « temps de clampage aortique », « temps de C.E.C. », « volume de remplissage », « EuroSCORE2 » et « aspiration séparée ou non ».

Cela va permettre d'apprécier l'impact de l'influence de la gestion séparée sur la balance hydrique, en fin de C.E.C. Et ce, malgré d'autres variables explicatives, en simultané.

- **Modèle univarié**

Dans un modèle univarié, la balance hydrique en fin de C.E.C. est significativement associée avec le temps de clampage aortique, le temps de C.E.C. , le volume de remplissage durant la C.E.C. et les aspirations séparées, par rapport au fait de ne pas avoir d'aspiration séparée (**p-valeur <0,001**).

- **Modèle multivarié**

Lorsqu'on met, dans un modèle multivarié, les variables explicatives significatives dans le modèle univarié, la **p-valeur globale du modèle multivarié (<0,001)** montre qu'il y a au moins une variable qui est associée significativement à la balance hydrique, en fin de C.E.C.

La balance hydrique, en fin de C.E.C., n'est significativement associée qu'au volume de remplissage durant la C.E.C. et aux aspirations séparées, par rapport au fait de ne pas en avoir.

Le R<sup>2</sup> indique que 50 % de la variabilité de la balance hydrique en fin de C.E.C. sont expliqués par l'ensemble des variables explicatives : « aspiration séparée par rapport à ne pas en avoir » et « volume de remplissage durant la C.E.C. » du modèle multivarié.

**Tableau 6 : Analyse univariée et multivariée de la balance hydrique, en fin de C.E.C. avec différentes variables indépendantes**

PARAMETRES	UNIVARIÉ		MULTIVARIÉ	
	Coefficient ±SE	p-valeur	Coefficient ±SE	p-valeur
Age (année)	-3,51 ± 3,17	0,27		
Temps de clampage aortique (min)	5,24 ± 1,42	<0,001	2,84 ± 2,35	0,22
Temps de C.E.C. (min)	3,57 ± 1,19	<0,001	1,47 ± 1,19	0,44
Volume de remplissage durant la C.E.C.(mL)	0,48 ± 0,04	<0,001	0,44 ± 0,04	<0,001
EuroSCORE 2(%)	-30,11 ± 35,47	0,39		
Aspiration séparée	oui	240,76± 48,67	90,28 ± 40,53	<b>0,02</b>
			R <sup>2</sup>	0,5
			p-valeur globale	<b>&lt;0,001</b>

- **Analyse univariée et multivariée de la balance hydrique après 24 heures postopératoire**

Le **tableau 7** est une analyse univariée et multivariée de régression multiple pour la variable «balance hydrique à 24 heures postopératoire » (la variable dépendante) avec d'autres variables explicatives : « âge », « temps de clampage aortique », « temps de C.E.C. », « volume de remplissage », « EuroSCORE2 » et « aspiration séparée ou non ». Ceci permet d'examiner si l'influence de la gestion séparée a toujours un impact sur la balance hydrique à 24 heures postopératoires, malgré la présence d'autres variables explicatives.

- **Modèle univarié**

Dans un modèle univarié , la balance hydrique à 24 heures postopératoires est associée significativement avec l'âge et la gestion séparée des aspirations durant la C.E.C., par rapport au fait de ne pas en avoir (**p-valeur <0,001**) .

○ **Modèle multivarié**

Lorsqu'on met dans un modèle multivarié les variables explicatives qui sont significatives dans le modèle univarié, la **p-valeur globale du modèle multivarié (<0,001)** montre qu'il y a au moins une variable significativement associée à la variable dépendante.

La balance hydrique à 24 heures postopératoire est toujours significativement associée à la gestion séparée des aspirations, par rapport à ne pas en avoir, ainsi qu'à l'âge du patient. Le R<sup>2</sup> montre que 17 % de la variabilité de la balance hydrique à 24 heures postopératoire sont expliqués par les deux variables indépendantes du modèle multivarié : « aspiration séparée par rapport au fait de ne pas en avoir » et « âge ».

**Tableau 7 : Analyse univariée et multivariée de la balance hydrique à 24 heure postopératoire, avec différentes variables explicatives**

PARAMETRES	UNIVARIÉ		MUTIVARIÉ	
	Coefficient ±SE	p-valeur	Coefficient ±SE	p-valeur
Age (année)	26,90 ± 9,88	<0,001	24,59± 9,53	<b>0,01</b>
Temps de clampage aortique(min)	4,87 ± 4,63	0,21		
Temps de C.E.C.(min)	5,40 ± 3,82	0,15		
Volume de remplissage durant la C.E.C.(mL)	-0,21 ± 0,16	0,18		
EuroSCORE 2(%)	-86,42 ± 3112,26	0,44		
Aspiration séparée	oui -674,43 ± 4156,12	<0,001	-647,56± 154,27	<0,001
			R <sup>2</sup>	0,17
			p-valeur globale	<0,001

## 10.6. Comparaison de la durée d'hospitalisation aux soins intensifs ainsi que la durée totale d'hospitalisation .

- **Durée d'hospitalisation aux soins intensifs**

La méthode « Kaplan-Meier » de la **figure 4** est utilisée pour la durée d'hospitalisation aux soins intensifs. Cette méthode estime la probabilité d'être aux soins intensifs ou la probabilité d'en être sorti. Elle permet aussi de représenter graphiquement la courbe de la durée d'hospitalisation aux soins intensifs.

L'axe des Y représente la probabilité d'être aux soins intensifs en fonction de l'axe des X qui représente la durée en heures .

- **Médiane**

La médiane pour le groupe de la gestion séparée des aspirations est de 56 heures. La médiane pour le groupe de la gestion non séparée des aspirations est de 53 heures.

50 % des sujets dans le groupe gestion séparée des aspirations ont quitté les soins intensifs après 56 heures et 50 % des sujets dans le groupe gestion non séparée des aspirations ont quitté les soins intensifs après 53 heures.

- **Test de Logrank**

Un « test de Logrank » est réalisé pour comparer les 2 groupes (***p-valeur = 0,2***). Il n'y a pas de différence significative pour la variable « durée d'hospitalisation aux soins intensifs » entre les 2 groupes.



## Comparaison de la durée d'hospitalisation aux soins intensifs entre les 2 groupes

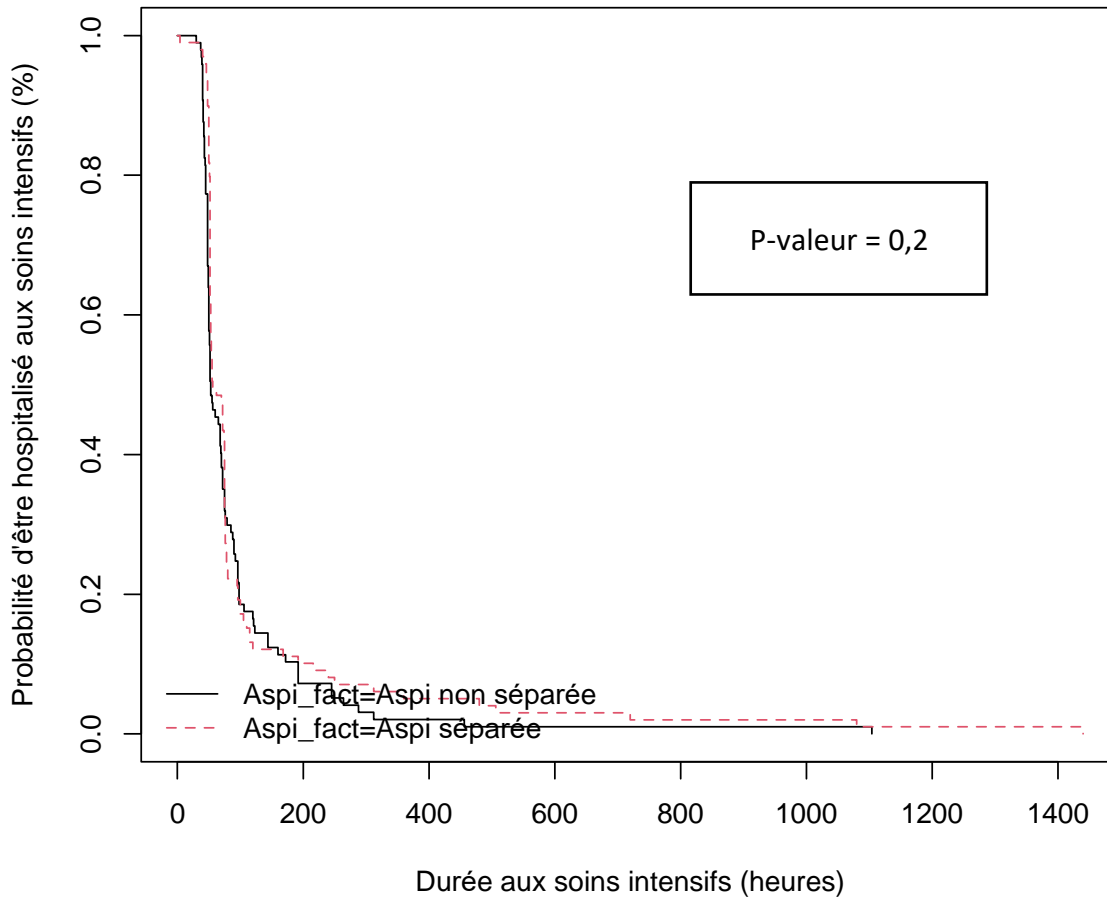


Figure 4 : Méthode de Kaplan-Meier représentant la probabilité d'être aux soins intensifs entre les 2 groupes, au cours du temps.

- **Durée d'hospitalisation totale**

La méthode « Kaplan-Meier » représentée par la **figure 5** montre la durée totale d'hospitalisation. Cette méthode estime la probabilité d'être hospitalisé ou de sortir de l'hôpital. En outre, elle permet de représenter graphiquement la courbe de la durée totale d'hospitalisation. L'axe des Y représente la probabilité d'être hospitalisé en fonction de l'axe des X qui est la durée, en jours .

- **Médiane**

La médiane, pour le groupe de la gestion séparée des aspirations et pour le groupe de la gestion non séparée, est de 8 jours .

50 % des sujets dans les deux groupes ont quitté l'hôpital après 8 jours.

- **Test de Logrank**

Un « test de Logrank » est réalisé pour comparer les 2 groupes (***p valeur = 0,7***). Il n'y a pas de différence significative sur la durée d'hospitalisation.

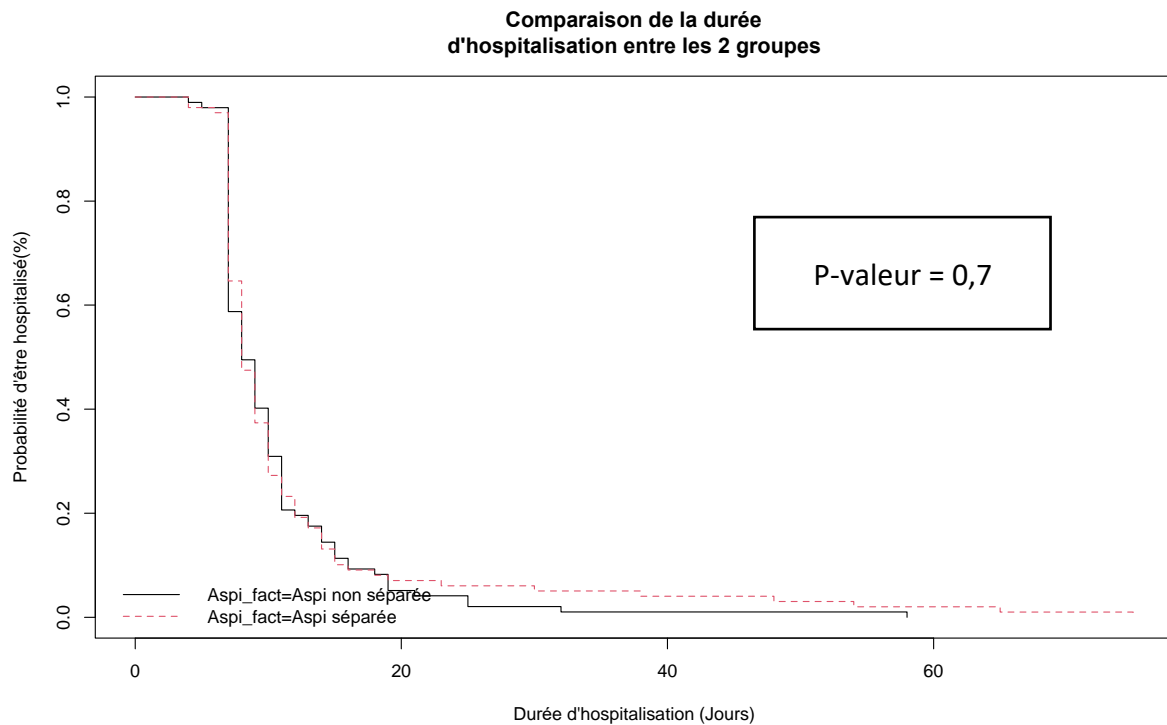


Figure 5 : Méthode de Kaplan-Meier représentant la probabilité d'être hospitalisé, entre les 2 groupes, au cours du temps.

### 10.7. Comparaison de la survie, à 30 jours, entre les 2 groupes

La méthode « Kaplan-Meier » représentée par la **figure 6** est utilisée pour la durée de survie. Cette méthode estime la probabilité de décès ou de rester en vie. Elle permet également de représenter graphiquement la courbe de survie.

L'axe des Y représente la probabilité de survie, en fonction de l'axe des X qui représente la durée en jours .

- **Médiane**

La médiane pour les deux groupes n'a pas été atteinte.

Plus de 50 % des sujets dans le groupe gestion séparée des aspirations et le groupe de non-gestion séparée des aspirations sont toujours en vie après 30 jours.

Il y a eu 2 décès pour le groupe de la gestion séparée des aspirations et 2 décès pour le groupe de la gestion non séparée des aspirations.

- **Test de Logrank**

Un « test de Logrank » est réalisé pour comparer les 2 groupes (***p-valeur = 0,99***). Il n'y a pas de différence significative sur la durée d'hospitalisation, entre les 2 groupes.

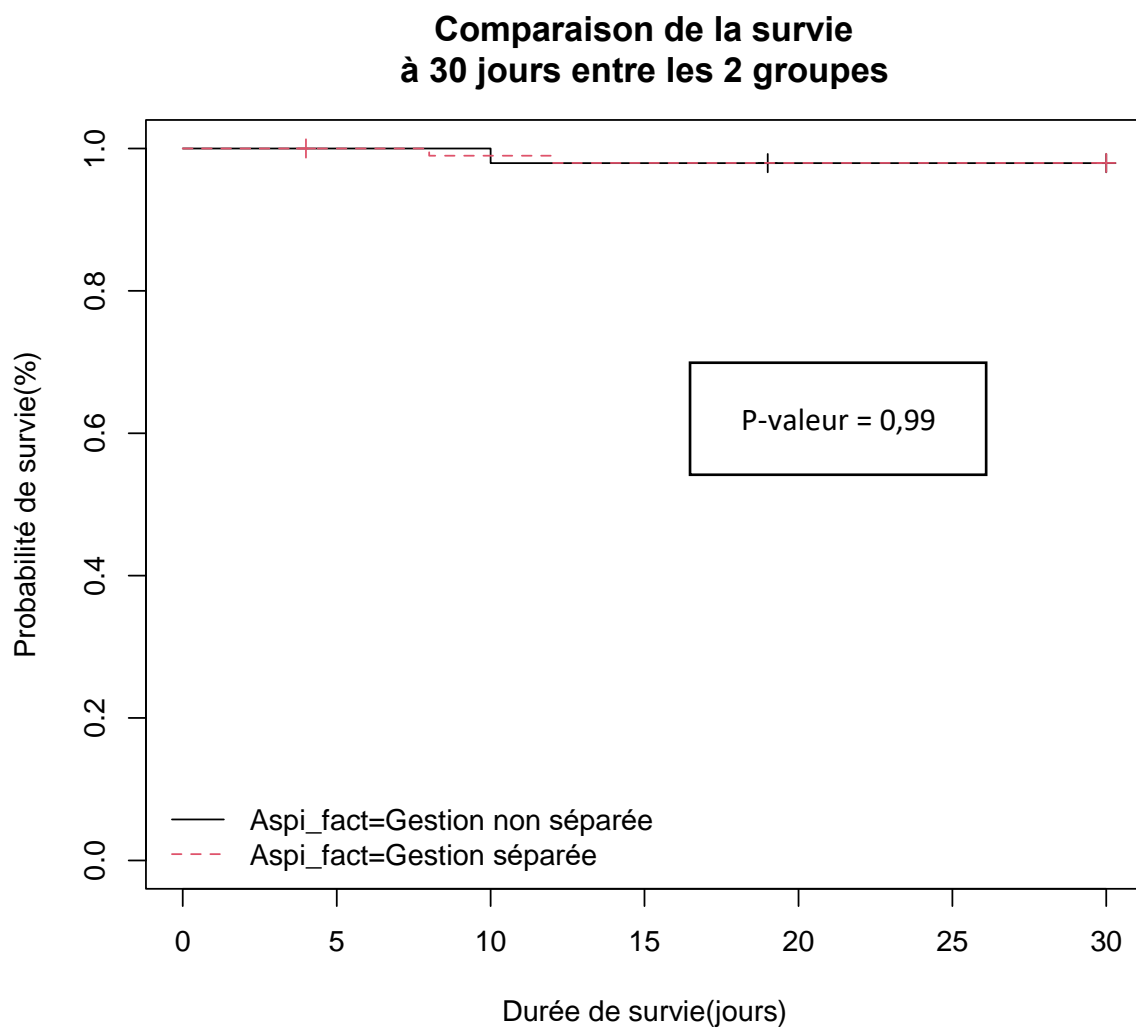


Figure 6 : Méthode de Kaplan-Meier représentant la probabilité de survie, entre les 2 groupes, au cours du temps.

## 11. Discussion

A l'entame de l'étude, le but de ce travail était de confirmer l'efficacité de la gestion séparée des aspirations sur la réaction inflammatoire systémique, lors d'une C.E.C., à la Citadelle de Liège.

### 11.1. *Population*

La statistique descriptive du **tableau 2** met en évidence une homogénéité pour les variables suivantes : « antécédents », « âge », « genre », « BMI », « fraction d'éjection du ventricule gauche avant C.E.C. », « temps de clamage aortique », « temps de C.E.C. étudiés » entre les 2 groupes (**p-valeur > 0,05**). Et ce, malgré la sélection aléatoire de l'échantillon.

L'interférence liée au phénomène inflammatoire causé par les lésions d'ischémie de reperfusion, lors du clamage et déclamage aortique, a été minimisée vu le temps de clamage similaire entre les deux groupes. Les résultats mettent en évidence une médiane de 46 minutes [37 ; 56] pour le *groupe* « gestion séparée des aspirations » et une médiane de 48 minutes [38 ; 58] pour le *groupe* « *gestion conventionnelle des aspirations* » (**p-valeur > 0,05**).

L'échantillon étudié incluait des patients bénéficiant de pontages coronaires, par sternotomie, sous C.E.C. . Afin d'assurer une homogénéité dans l'étude de la réaction inflammatoire, l'intervention chirurgicale pratiquée devait être identique pour chaque patient.

Par ailleurs, ces patients ont bénéficié du même circuit de C.E.C., avec une boucle artérioveineuse en ½-3/8<sup>e</sup> de pouces, traitée à l'héparine.

### 11.2. Biomarqueurs :

Afin de répondre la question de recherche, une liste de marqueurs biologiques, dosables en routine au laboratoire de la Citadelle, a été établie : la CRP, le taux de fibrinogène, le taux de globules blancs.

Sur les 196 patients du **tableau 3**, aucune p-valeur statistiquement significative n'a été mise en avant entre les 2 groupes (**p-valeur > 0,05**). La gestion séparée des aspirations n'a pas pu mettre en évidence une diminution significative de la réponse inflammatoire systémique, au regard des marqueurs biologiques étudiés.

Ceci rejoint les résultats de l'étude de Westerberg, et al., 2004, concernant la CRP à 24 et 48 heures postopératoire. Cependant cette étude met en évidence une augmentation des concentrations sanguines de facteur- $\alpha$ , IL6 et C3a, du sang épanché directement réinjecté (20).

De plus, une autre étude montre que le sang épanché et directement réinjecté entraîne une augmentation de certains marqueurs, comme la génération de thrombine et du complément C5B (19).

Une troisième étude a démontré des concentrations significativement plus élevées d'IL-6, d'IL8, de TNF- $\alpha$ , dans les échantillons du sang épanché séquestré, par rapport aux valeurs mesurées dans les échantillons de sang provenant de la circulation systémique du patient (27).

Enfin, la réponse inflammatoire systémique peut être due à d'autres facteurs peropératoires, tels que la nature de l'acte chirurgical en lui-même, le temps de clampage aortique ou encore le contact du sang avec l'interface du circuit de circulation extracorporelle (2,4).

A la lumière de la littérature scientifique, d'autres biomarqueurs de la réponse inflammatoire auraient pu être étudiés, tels que les IL-6, IL-8, le taux de génération de thrombine, TNF- $\alpha$ , et C5B. Cependant, leur intérêt étant spécifique, ils ne sont pas systématiquement dosés dans les interventions chirurgicales électives et ne sont pas disponibles en routine au laboratoire de la Citadelle de Liège.

### *11.3. Saignement postopératoire*

Dans ce travail, le **tableau 4** ne met pas en évidence de différence statistiquement significative du volume des saignements postopératoires entre les deux groupes. (*p-valeur > 0,05*).

En confrontant les résultats obtenus avec la littérature scientifique, il existe des nombreux résultats divergents concernant le saignement postopératoire.

D'une part, comme rapporté par de Haan, et al., 1995 et Aldea, et al., 2002, la réinjection directe du sang épanché entraîne une coagulopathie biologique. (16,19). L'étude menée par de Haan et al., 1995 démontre également que la restitution directe du sang épanché dans la cavité péricardique est responsable d'une augmentation du volume de sang collecté dans les drains à 24h postopératoire (16).

Paradoxalement, une étude publiée en 2007 démontre une augmentation significative des saignements postopératoires dans le groupe où le sang épanché est traité par le RLG. (28) Cette étude inclut des patients opérés de pontages coronaires mais aussi, et ceci la différence des autres études, des remplacements de valve aortique,.

Le volume de sang traité par le RLG n'a pas été étudié. Or, il est démontré que de grands volumes de sang traités par le RLG entraînent une perte excessive des facteurs de coagulation, ce qui peut majorer les saignements postopératoires (25).

D'autre part, une autre étude n'a pas montré de différence significative sur le volume de sang dans les drains, à 24 heures postopératoire, entre les deux groupes étudiés (RLG pour le sang épanché ou non) (3). Ces résultats sont comparables aux résultats obtenus dans ce travail.

Au vu de ces résultats divergents sur les saignement postopératoires , il serait intéressant d'approfondir ce domaine de recherche concernant le volume de sang traité dans le RLG. Comme l'indique l'EBCP (*European Board of Cardiovascular Perfusion*) et l'ensemble des experts ,un consensus est difficile à rédiger à la lumière de la littérature actuelle (rares études monocentriques, échantillons réduits et méthodologies diverses) (10).

#### *11.4. Durée de ventilation mécanique*

La **figure 3** ne montre pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur la durée de ventilation mécanique (***p-valeur = 0,9***).

Ceci rejoint l'étude de Quaniers, et all, 2006 , concernant la durée de ventilation mécanique (3). (***p-valeur > 0,05***).

Compte tenu de l'homogénéité des variables « antécédants médicaux » et « stratégie de ventilation aux soins intensifs » entre les deux groupes, ceci pourrait expliquer le fait que les durées de ventilation mécanique ne sont pas influencées (29).

#### *11.5. Durée d'hospitalisation*

Les **figures 4 et 5** concernent les variables « durée d'hospitalisation totale » et « durée aux soins intensifs », soumises à la gestion séparée des aspirations. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence (***p-valeur > 0,05***).

Ceci rejoint les études de Quaniers, et all, 2006 et de Rubens, et al., 2007 dans lesquelles la durée moyenne d'hospitalisation totale ainsi que celle aux soins intensifs n'est pas statistiquement différente entre les 2 groupes (3,28). (***p-valeur > 0,05***).

Dû à une homogénéité d'antécédents médicaux dans les deux groupes, les durées d'hospitalisation peuvent ne pas être impactées (30).

## 11.6. Balance hydrique

- Fin de C.E.C.

**Le tableau 5** montre que la variable « balance hydrique en fin de C.E.C. » est statistiquement significative entre les deux groupes (***p*-valeur < 0,001**).

La balance hydrique en fin de C.E.C. est majorée pour le groupe 2, **1708 [1456 ;1925] mL** contre **1446 [1204;1700] mL** pour le groupe 1.

- **Représentation graphique de la variable balance hydrique en fin de C.E.C.**

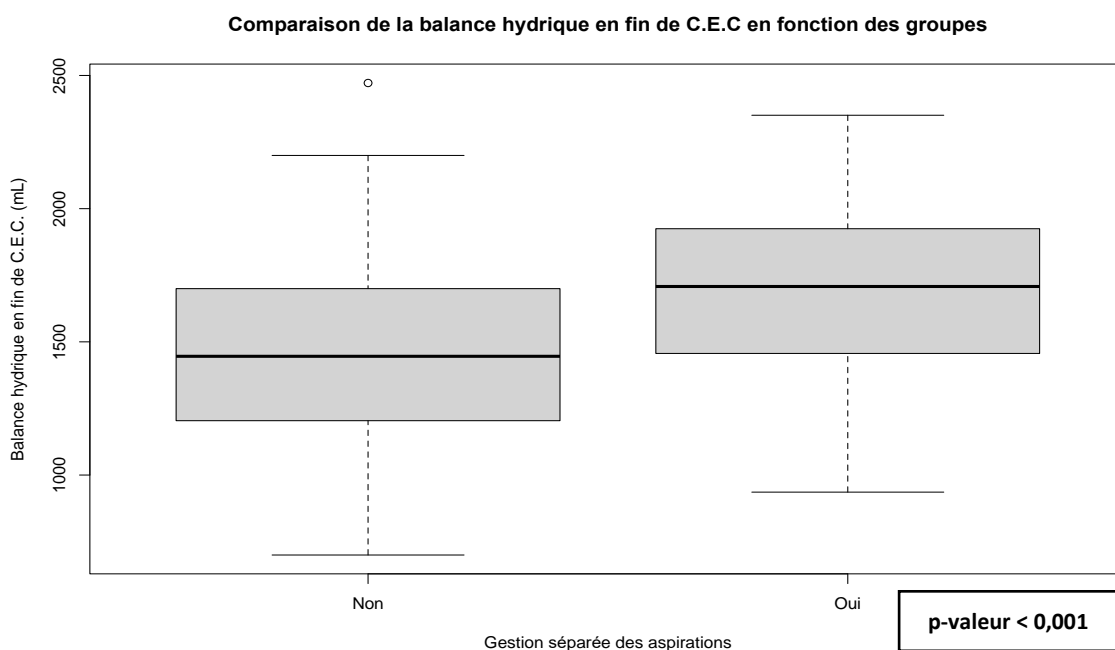


Figure 7 : Comparaison de la balance hydrique en fin de C.E.C. en fonction des groupes (boîte à moustaches)

Afin d'expliquer la majoration de la balance hydrique en fin de C.E.C., une analyse multivariée est réalisée. La variable « gestion séparée des aspirations » et celles qui sont significatives en univariées : « le temps de clampage aortique », « le temps de C.E.C. », le « volume de remplissage durant la C.E.C. » sont intégrées au modèle. (**Tableau 6**) Les variables revenant significatives dans le modèle sont : « la gestion séparées des aspirations » (***p*-valeur = 0,02**) et « le volume de remplissage durant la C.E.C. » (***p*-valeur < 0,001**). Les 2 variables ont un **coefficient > 0**.



Ainsi, le fait d'avoir une gestion séparée des aspirations majore la balance hydrique en fin de C.E.C. .

Mais aussi, bien évidemment, l'augmentation du volume de remplissage durant la C.E.C majore la balance hydrique en fin de C.E.C. .

Le R<sup>2</sup> du **tableau 6** montre que **50 %** de la variabilité de la balance hydrique en fin de C.E.C. est expliqué par l'ensemble des variables explicatives du modèle.

Ceci pourrait s'expliquer, en première hypothèse, par le fait que le perfusionniste corrige la volémie du patient à l'aide de cristaalloïdes, pour compenser la séquestration du sang épanché lorsque celui-ci est temporairement collecté dans le réservoir du laveur de globules rouges.

Cependant , lorsqu'on pratique une gestion séparée des aspirations , il faut porter une grande attention sur le degré d'hémodilution durant la C.E.C. .

Plusieurs études ont démontré l'impact négatif d'un hématoците trop bas durant la C.E.C. (<20%) en ce qui concerne la mortalité postopératoire, ainsi que sur la défaillance de la fonction rénale (31,32).

L'usage du RLG durant la C.E.C. peut être une alternative pour maintenir une hématoците acceptable pendant l'intervention.

Si la volémie du patient le permet , avant de démarrer la C.E.C , l'usage du rétro-priming est recommandé pour diminuer l'hémodilution due à l'amorçage du circuit (33).

- **24h postopératoire**

**Le tableau 5** montre que la variable « balance hydrique ,à 24h postopératoire » est statistiquement significative entre les deux groupes (**p-valeur < 0,001**)

La balance hydrique à 24h postopératoire, est diminuée (i.e. la rétention liquidienne est moindre) pour le groupe avec GSA ,(+)397mL **[-271-1317]** contre(+) 815mL **[383-1654]** pour le groupe sans GSA.

○ **Représentation graphique de la variable balance hydrique à 24h postopératoire.**

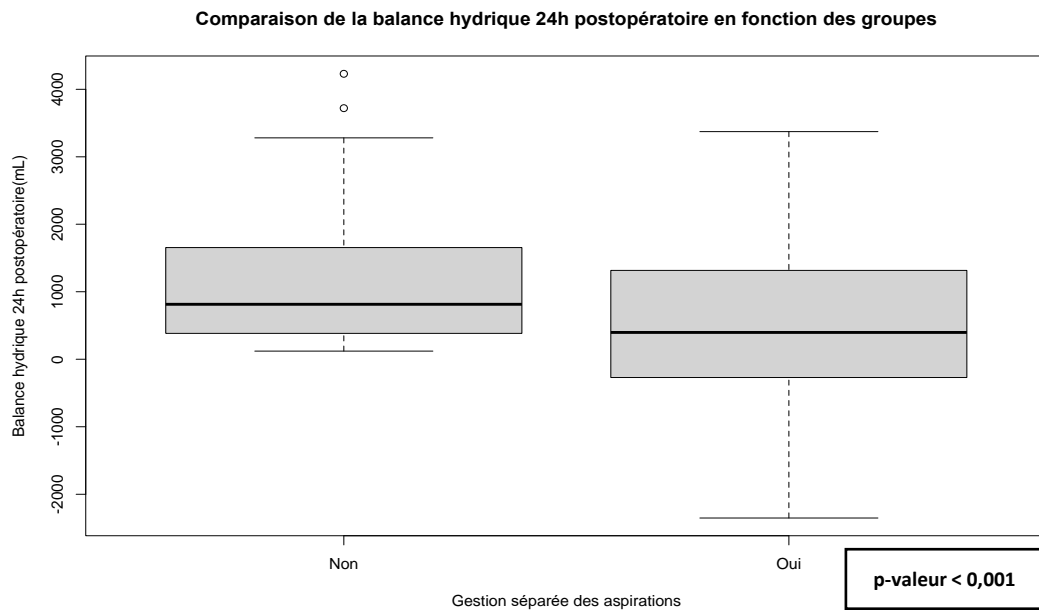


Figure 8 : Comparaison de la balance hydrique à 24h postopératoire. en fonction des groupes (boite à moustaches)

Afin d’expliquer la diminution de la balance hydrique en fin de C.E.C., une analyse multivariée est réalisée. La variable « gestion séparée des aspirations » et celle qui est significative en univariée : « âge », sont intégrées au modèle (**Tableau7**).

Les variables revenant significatives dans le modèle sont : « la gestion séparées des aspirations » (**p-valeur < 0,001**) et « l’âge » (**p-valeur = 0,01**). La variables « âge » a un **coefficient > 0** et la variable « gestion séparée des aspirations » **un coefficient < 0**.

Ainsi le fait d’avoir une gestion séparée des aspirations diminue la balance hydrique à 24h postopératoire. .

A noter que l’augmentation de l’âge majore la balance hydrique à 24h postopératoire. Néanmoins, le  $R^2$  du **tableau 7** montre que **17 %** de la variabilité de la balance hydrique à 24h postopératoire est expliqué par l’ensemble des variables explicatives du modèle.

- **Graphique représentant les médianes des balances hydriques (BH) à différents temps en fonction des groupes.**

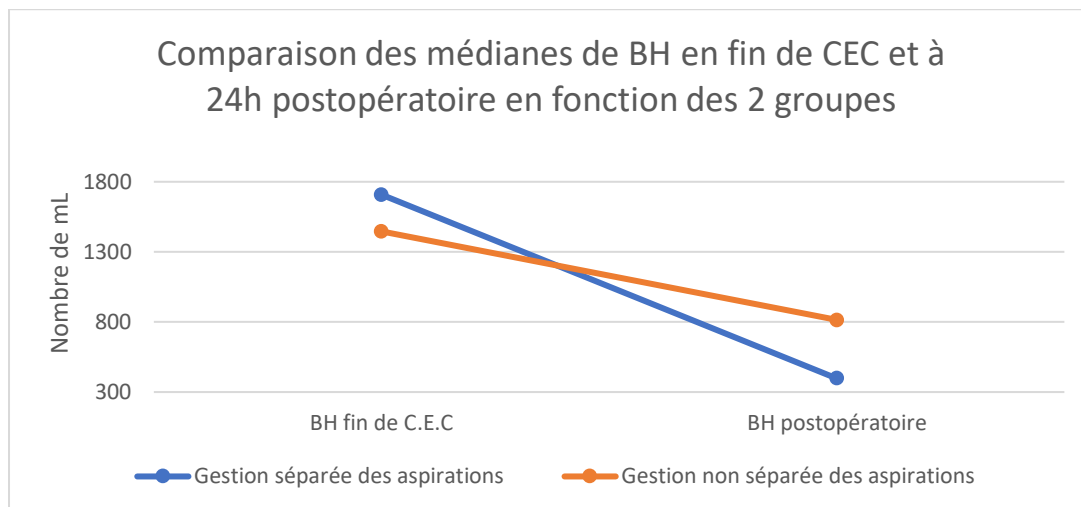


Figure 9 : Comparaison des médianes de bilan hydrique en fin de cec et à 24h post-opératoire en fonction des 2 groupes .

Ce graphique illustre que le bilan hydrique en fin de C.E.C. est plus positif (les patients retiennent du liquide) dans le groupe « gestion séparée des aspirations ».

Néanmoins, on remarque une inversion très nette et rapide de cette tendance dans les 24 heures postopératoire.

Ceci peut s'expliquer par une diminution des marqueurs inflammatoires spécifiques (IL-6 , IL-8 , médiateurs du complément , ...) pour le groupe bénéficiant de la gestion séparée des aspirations. En effet , une diminution de ces marqueurs pourraient entrainer une atténuation de la vasoplégie secondaire à la réponse inflammatoire. Ce qui expliquerait que ces patients nécessite moins de remplissage en unité de soins intensifs et donc afficheraient un bilan hydrique « plus sec » après 24 heures postopératoire.

De plus, une altération du glycocalyx responsable d'une fuite de liquide en extravasculaire peut entrainer une vasoplégie et un besoin accru en solutions de volémisation .

Une diminution de l'inflammation peut limiter l'altération secondaire du glycocalyx et, par conséquent, contribuer au maintien de la sélectivité de la perméabilité capillaire endothéliale (12,34).

En outre, il n'est pas exclu que cette diminution des marqueurs inflammatoires spécifiques influence la fonction rénale du patient et sa capacité à maintenir un bilan hydrique plus faible.

Malheureusement, toutes ces hypothèses doivent en rester au stade de postulats : il n'existe pas d'étude recensée dans la littérature concernant cette thématique étudiant les variables « balance hydrique à 24h postopératoire » et « balance hydrique en fin de C.E.C. »

### *11.7. Durée de survie*

La **figure 6** montre que la durée de survie entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative (**p-valeur = 0,8**).

Aucune étude recensée dans la littérature scientifique n'étudie la comparaison de la durée de survie entre deux groupes de patients.

Le score « EuroSCORE 2 » est un prédicteur de mortalité en préopératoire de chirurgie cardiaque (35).

L'EuroSCORE2 ne montre aucune différence significative entre les deux groupes.

L'étude montre une médiane de l'EuroSCORE2 pour le groupe 1 de 0,89% [0,7-1,14] et pour le groupe 2 de 0,93% [0,76-1,31]. La mortalité attendue est sensiblement la même que la mortalité observée dans l'étude avec 2 patients décédés dans le groupe 1 (2,06%) et 2 patients décédés dans le groupe 2 (2,02%) .

### *11.8. Biais*

Toute étude rétrospective a des limites, car elle ne permet pas d'avoir des données complètes. Par exemple , les marqueurs spécifiques de l'inflammation (IL-6, IL-8, médiateurs du complément C3a et C5a ...) ne sont pas étudiés car ils ne sont pas analysés en routine par le laboratoire de biologie clinique de la Citadelle de Liège.

De plus , l'encodage des valeurs des paramètres aux soins intensifs peut constituer un biais dans cette étude. En effet, il est impossible d'affirmer avec certitude la précision des valeurs indiquées dans le dossier informatisé.

Aussi, malgré l'application d'une technique chirurgicale identique, le fait que les interventions sont réalisées par deux chirurgiens différents est un facteur qui peut influencer la recherche.

De la même façon, la participation de différents perfusionnistes, qui tous cependant appliquent des protocoles et procédures de perfusion et de C.E.C. identiques, peut faire varier les résultats.

## 12. Conclusion

Le but de cette étude était de montrer l'influence de l'application de la gestion séparée des aspirations sur la réaction inflammatoire systémique, lors de chirurgies coronaires.

Les résultats ont démontré qu'aucune variable étudiée ne met en évidence des différences statistiquement significatives entre ces deux groupes, à l'exception notable de la balance hydrique en fin de C.E.C. et à 24 heures postopératoire.

Ceci répond donc à la question de recherche : la gestion séparée des aspirations n'a pas d'influence sur les biomarqueurs inflammatoires étudiés, sur les saignements postopératoires, sur la durée de ventilation et d'hospitalisations aux soins intensifs et totale. Cependant, elle a une influence significative sur la balance hydrique en fin de C.E.C. et à 24 heures postopératoire.

Pour les prochaines études explorant la thématique de la gestion séparée des aspirations, il serait intéressant d'étudier, de manière prospective, des biomarqueurs plus spécifiques tels que les facteurs du complément, IL6, IL8 et TNF.

En outre, il serait judicieux de compléter cette recherche par une étude de la qualité et de la quantité du sang traité par le récupérateur laveur de globules rouges.

Cette approche rencontrerait les remarques de l'EBCP et de ses experts qui attendent un article de revue et des études multicentriques pertinentes sur le sujet (10).

Ensuite , vu les différences significatives concernant la balance hydrique en fin de C.E.C et à 24h postopératoire, d'autres investigations pourrait être menées. Une étude s'intéressant à l'influence de la gestion séparée des aspirations sur la fonction rénale serait appropriée.

En effet, le perfusionniste moderne dispose d'un panel de techniques qui lui permet une gestion affinée et indépendante de paramètres hémodynamiques, importants en per C.E.C. mais aussi pour la période postopératoire immédiate.

Au-delà de la gestion globale de la volémie et du débit sanguin systémique du patient, le perfusionniste peut désormais ajuster précisément, en per C.E.C., les paramètres fondamentaux que sont l'hématocrite et la balance hydrique de ses patients. Dans ce contexte, la récupération et le lavage du sang épanché est un outil supplémentaire qui rejoint l'arsenal élargi des techniques modernes de la science de la perfusion : retropriming, CEC en circuit fermé, hémofiltration per C.E.C., traitements de surface des circuits, membranes biocompatibles...

La place exacte de la technique d'aspiration séparée du sang épanché, ses modalités techniques, particulièrement en terme de volumes maximaux à traiter et de quantification des effets de l'inévitable sacrifice des facteurs de la coagulation en contrepartie du lavage-élimination des facteurs pro inflammatoires et fibrinolytiques, reste à définir. C'est dans ce cadre que s'inscrit la contribution de ce travail. Dans cette perspective, et au-delà de notre question initiale de recherche, il nous semble que des études sur l'hémodilution, l'hématocrite et la balance hydrique optimale pré, per et post C.E.C. constituent un axe prometteur pour de futures investigations.

Pour finir, il existe de nombreuses études publiées ayant démontré les bénéfices d'une gestion séparée des aspirations, pour le patient opéré en chirurgie cardiaque. C'est pourquoi la Citadelle de Liège, comme d'autres centres hospitaliers belges ou mondiaux, applique désormais cette procédure dans sa pratique quotidienne.

Malgré le fait que l'étude n'a pas pu démontrer l'impact de cette technique sur les marqueurs inflammatoires mesurés, nous recommandons de maintenir son application. Tout d'abord, au regard des études précédemment réalisées et citées, mais aussi en raison de

l'effet significatif et probablement favorable de cette technique sur la balance hydrique post-opératoire immédiate de nos patients.  
Ceci répond à l'objectif de cette étude.

### 13. Bibliographie

- (1) Alfieri , O., Carino, D., & Lapenna, E. (2021). Progressi in cardiocirurgia (The Evolution of cardiac Surgery). *Giornale Italiano di Cardiologia*, 513-523.
- (2) Butler, J., Rocker , G., & Westaby, S. (1993). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 552-559.
- (3) Quaniers, J., Leruth, J., Albert, A., Limet, R., & Defraigne, J. (2006). Comparison of inflammatory responses after off-pump and on-pump coronary surgery using surface modifying additives circuit. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1683-1690.
- (4) Margraf, A., Ludwig , N., Zarbock, A., & Rossaint, J. (2020). Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection. *Anesthesia & Analgesia Journal*, 1693-1707.
- (5) Chan, J., Roth , J., Oppenheim, J., Tracey, K., Vogl, T., Feldmann, M., . . . Nanchahal, J. (2012). Alarmins: awaiting a clinical response. *Journal of Clinical Investigation*, 2711-2719.
- (6) Balk, R. (2014). Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *VIRULENCE*, 20-26.
- (7) Defraigne, J., Pincemail, J., Dekoster, G., Larbuisson, R., Dujardin, M., Blaffart , F., . . . Limet, R. (2000). Sma circuits reduce platelet consumption and platelet factor release during cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2075-2081.
- (8) Chenoweth , D., Cooper, S., Hugli , T., Stewart, R., Black-Stone, E., & Kirkin, J. (1981). Complement activation during cardio- pulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *New England Journal of Medicine*, 497-503.
- (9) Ranucci, M., Mazzucco, A., Pessotto, R., Grillone , G., Casati, V., & Porreca, L. (1999). Heparin-coated circuits for high-risk patients: a multi- center, prospective, randomized trial. *The Annals of Thoracic Surgery*, 994-1000.`
- (10) Puis, L., Milojevic, M., Boer, C., De Somer, F., Gudbjartsson, T., van den Goor, J., Jones TJ, Lomivorotov V, Merkle F, Ranucci M, Kunst G, Wahba A EACTS/EACTA/EBCP Committee Reviewers. (2020). *EACTS/EACTA/EBCP guidelines on*



*cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery*. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.

- (11) Hellum, J., & Hardwick, A. (1994). Shear-Related Cellular Activation .
- (12) He, G., Gao, Y., Feng, L., He, G., Wu, Q., Gao, W., . . . Wang, W. (2020). Correlation Between Wall Shear Stress and Acute Degradation of the Endothelial Glycocalyx During Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 1024-1032.
- (13) Lau, K., Shah, H., Kelleher, A., & Moat, N. (2007). Coronary artery surgery: cardiomy suction or cell salvage? *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2-46.
- (14) Weerwind, P., Lindhout, T., Caberg, N., & De Jong, D. (2003). Thrombin generation during cardiopulmonary bypass: the possible role of retransfusion of blood aspirated from the surgical field. *Thrombosis Journal*, 1-3.
- (15) Shann, K., Likosky, D., Murkin, J., Baker, R., Baribeau, Y., DeFoe, G., Dickinson T, Gardner T, Grocott H, O'Connor G, Rosinski D, Sellke F, Willcox, T. (2006). An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 283-290.
- (16) de Haan, J., Boonstra, P., Monnick, S., Ebels, T., & Van Oeveren, W. (1995). Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 901-907.
- (17) Johnell, M., Elgue, G., Larsson, A., Thelin, S., & Siegbahn, A. (2002). Coagulation, fibrinolysis, and cell activation in patients and shed mediastinal blood during coronary artery bypass grafting with a new heparin-coated surface. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 321-32.
- (18) Okies, J., Goodnight, S., Litchford, B., Connell, R., & Starr, A. (1977). Effectsof infusionof cardiomy suctionbloodduringextra- corporeal circulationfor coronaryartery surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* , 440-4.
- (19) Aldea, G., Soltow, L., Chandler, W., Triggs, C., Vocelka, C., Crockett, G., . . . Verrier, E. (2002). Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiomy suction in patients undergoing coronary


artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 742-755.

- (20) Westerberg, M., Bengtsson, A., & Jeppsson, A. (2004). Coronary surgery without cardiomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *The Annals of Thoracic Surgery*, 54-59.
- (21) Westerberg, M., Gabel, J., Bengtsson, A., Sellgren, J., Eidem, O., & Jeppsson, A. (2006). Hemodynamic effects of cardiomy suction blood . *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1352-1357.
- (22) Jewell, A., Akowuah, E., Suvarna, K., Braidley, P., Hopkinson, D., & Cooper, G. (2003). A prospective randomised comparison of cardiomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 633-636.
- (23) Roger, A., Blumberg, N., Saint, S., Kim, C., Nallamotheu, B., & Langa, K. (2006). Allogeneic blood transfusions explain increased mortality in women after coronary artery bypass graft surgery. *American Heart Journal*, 1028-1034.
- (24) Damgaard, S., Nielsen, C., Andersen, L., Bendtzen, K., Tvede, M., & Steinbruche, D. (2010). Cell saver for on-pump coronary operations reduces systemic inflammatory markers: a randomized trial. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1511-1517.
- (25) Boer, C., Meesters, M., Milojevic, M., Benedetto, U., Bolliger, D., von Heymann, C., . . . Pagano, D. (2018). 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 88-120.
- (26) Habib, R., Zacharias, A., Schwann, T., Riordan, C., Durham, S., & Shah, A. (2003). Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1438-1450.
- (27) Reents, W., Babin-Ebell, J., Misoph, M., Schwarzkopf, A., & Elert, O. (1999). Influence of Different Autotransfusion Devices on the Quality of Salvaged Blood. *The Society of Thoracic Surgeons* , 58–62.

- (28) Rubens, F., Boodhwani, M., Mesana, T., Wozny, T., Wells, G., & Nathan, H. (2007). The cardiotomy trial: a randomized, double-blind study to assess the effect of processing of shed blood during cardiopulmonary bypass on transfusion and neurocognitive function. *Circulation*, 89-97.
- (29) Trouillet, J.-L., Combes, A., Vaissier, E., Ouattara, A., Pavie, A., & Chastre, J. (2009). Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: Outcome and predictors. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 948-953.
- (30) Almashrafi, A., Elmontsri, M., & Aylin, P. (2016). Systematic review of factors influencing length of stay in ICU after adult cardiac surgery. *BMC Health Services Research*, 16:318.
- (31) Fang, W., Helm, R., Krieger, K., Rosengart, T., Dubois, W., & Sason, C. (1997). Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*, 194-9
- (32) Karkouti, K., Djaini, G., Borger, G., Beattie, W., Ferdorko, L., & Wijey-Sundera, D. (2005). Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1381-7.
- (33) Sackowski, R., Bernier, P., Tchervenkov, C., & Arellano, R. (2009). Retrograde autologous priming and allogeneic blood transfusions: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 373-6.
- (34) Milusev, A., Rieben, R., & Sorvillo, N. (2022). The Endothelial Glycocalyx: A Possible Therapeutic Target in Cardiovascular Disorders. *Frontier in Cardiovascular Medicine*, 13-9.
- (35) Grant, S., Hickey, G., Dimarakis, I., Cooper, G., Jenkins, D., Uppal, R., . . . Bridgewater, B. (2013). Performance of the EuroSCORE Models in Emergency Cardiac Surgery. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 178-185.

## 14. Annexe

### Annexe 1 : Réponse à la demande du comité d'éthique

	Monsieur MASSARO Anthony Clos des Demoiselles, 10/1 4357 DONCEEL
<b>Comité d'Ethique 412</b>	Liège, le 29 septembre 2022
Dr J. LOMBET Président	JL/bl/TFE2022-11-A.MASSARO - B4122022000022 (à rappeler dans toute correspondance)
Secrétariat Mme B. LECLERCQ Tél : 04321.88.25 comite.ethique@citadelle.be brigitte.leclercq@citadelle.be	Cher Monsieur MASSARO,
	<b>Concerne : L'influence de l'application de la gestion séparée des aspirations sur la réponse inflammatoire en post opératoire de pontages coronaires au sein de l'hôpital de la citadelle de liège (travail rétrospectif)</b>
	Suite au dossier que vous nous avez transmis, le comité d'éthique ne marque pas d'objection quant à la réalisation de ce travail rétrospectif étant donné qu'il ne s'agit pas d'une expérimentation humaine.
	Les données concernant les patients doivent bien entendu rester anonymisées.
	Avec nos sentiments les meilleurs.
	<b>Docteur Jacques LOMBET</b> Président
	<a href="mailto:massaro.anthony@hotmail.fr">massaro.anthony@hotmail.fr</a> <a href="mailto:anthony.massaro@citadelle.be">anthony.massaro@citadelle.be</a>
	<small>Par la présente, nous confirmons que notre Comité d'Ethique fonctionne dans le respect de la loi du 7 mai 2004 ainsi que selon les règles de "bonne pratique clinique" ou "good clinical practice" appliquées depuis juillet 1991 dans la Communauté Européenne et selon les règles de l' "International Conférence on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use" (ICH Steering Committee du 1<sup>er</sup> mai 1996).</small>
	<small>Le Comité a décidé que "le Président (et en son absence le vice-président) a, sans consulter les autres membres de la commission, l'autorité de prendre une décision concernant l'approbation de toute information complémentaire (par exemple sous forme d'amendements, des changements administratifs, les événements indésirables, ASO). S'il pense qu'il est un point quelconque d'une importance majeure, cette information sera mise à l'ordre du jour de la première réunion suivante." Cela signifie que les documents susmentionnés ont été examinés par LE PRÉSIDENT SEULEMENT.</small>
	- Page 1 -